

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



**Relación de la modulación del sistema nervioso autónomo con la
concentración de hemoglobina materna a lo largo del embarazo**

T E S I S

Que para obtener el grado de

Doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud

P R E S E N T A

MERCEDES JATZIRI GAITÁN GONZÁLEZ

Comité tutorial:

Cotutores

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRÍA ARJONILLA

DR. RAMÓN GONZÁLEZ CAMARENA

Asesor

DR. SALVADOR CARRASCO SOSA

JULIO DE 2014

“El Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”.

El jurado designado por la Comisión del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la
Salud de la UAM (Unidad Iztapalapa)
aprobó la Tesis que presentó

MERCEDES JATZIRI GAITÁN GONZÁLEZ

el día 3 de julio de 2014.

Jurado:

Cotutor: Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla



Cotutor: Dr. Ramón González Camarena



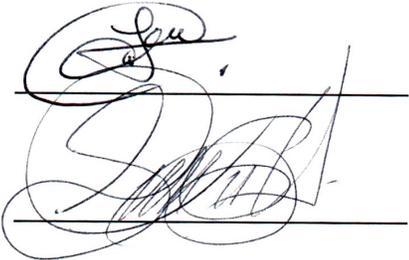
Asesor: Dr. Salvador Carrasco Sosa



Sinodal: Dra. Claudia Lerma González



Sinodal: Dr. Juan Carlos Bello Muñoz



El presente trabajo se realizó en:

- La Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa
- El Centro de Investigación Materno-Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGen)

Dedicatoria

A mis hijos Aidée y Ernesto, fuente de amor e inspiración,
compañía invaluable, certeza e incertidumbre en la justa medida.,.

A mis padres Mercedes y Alejandro, por su presencia constante e invaluable,
su aliento y enseñanza continua.

A mis hermanos, de los que siempre he sentido cariño y apoyo .

Reconocimientos

Al Dr. Carlos Vargas-García, *in memóriam*, director fundador del Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento, promotor incansable de la salud perinatal, la investigación en el CIMIGen y la colaboración con la UAM.

Al personal del Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento, por todo su apoyo en la realización de la investigación; en especial al personal del Laboratorio, de Archivo Clínico, a las enfermeras, médicos y trabajadoras sociales.

Al Dr. Ramón González Camarena, maestro imprescindible, compañero invaluable en la aventura de la investigación, por todas sus enseñanzas y motivación, sugerencias y opiniones.

Al Dr. Juan Carlos Echeverría Arjonilla, por su guía invaluable, sus opiniones constructivas, su entusiasmo, motivación y dedicación.

Al Dr. Salvador Carrasco, la Dra. Claudia Lerma y el Dr. Juan Carlos Bello por su entusiasmo en la temática, sus comentarios y observaciones para mejorar este trabajo.

A Claudia Sánchez por colaborar en las adquisiciones y ser compañera en el proceso de investigación.

A mis compañeros de la Universidad, en especial a Oscar Yáñez, Raquel Valdés, Hortensia Moreno, Sonia Charleston, Tomás Aljama, y todo el grupo de VEMIFE, por todo sus ánimos, sugerencias e interés compartido.

Resumen

El embarazo representa un reto fisiológico para el sistema nervioso autónomo de la madre para la regulación y control de las condiciones homeostáticas. Entre los factores más importantes para sostener las demandas impuestas por el embarazo se encuentra el transporte de oxígeno. Así, la alteración en los niveles de hemoglobina materna durante el embarazo se ha considerado un factor de riesgo para la salud tanto de la madre como del producto. En la altitud media (entre 1,000 y 3,000 m sobre el nivel del mar) , la hipoxia asociada puede representar un reto adicional. Los estudios sobre los efectos de la hemoglobina en el sistema nervioso autónomo durante el embarazo son escasos y no corresponden a la altitud media. El análisis de la variabilidad cardiovascular, como indicador del estado autonómico, puede ser una herramienta adecuada para esta valoración.

El objetivo de esta tesis fue evaluar, mediante análisis de la variabilidad cardiovascular, los cambios autonómicos que suceden tanto en la madre como en el feto, en relación con las concentraciones de hemoglobina observadas en mujeres embarazadas residentes en la Ciudad de México. Para ello, se plantearon cuatro estudios: en el primero se determinó el comportamiento de la concentración de hemoglobina materna durante el embarazo en mujeres que residen en zonas de altitud media (2,240 m sobre el nivel del mar) y el comportamiento se comparó con el reportado para poblaciones que recibieron o no suplemento de hierro. En el segundo

se evaluó la relación entre la concentración de hemoglobina, el hematocrito y el contenido arterial de oxígeno con los índices de variabilidad cardiovascular maternos y la frecuencia cardíaca fetal para todo el embarazo. Estos resultados se complementaron con el tercer estudio donde se planteó un modelo de ecuaciones estructurales para describir las relaciones entre los indicadores de variabilidad cardiovascular, las variables cardiovasculares, las variables hematológicas y las posibles variables modificadoras maternas. Finalmente, en el cuarto estudio se evaluó el efecto de la hiperoxia normobárica sobre los indicadores autonómicos cardiovasculares al proporcionar a las mujeres embarazadas oxígeno suplementario.

Las mujeres embarazadas de la población residente de la altitud media tuvieron un comportamiento de la concentración de hemoglobina que difiere en la segunda mitad del embarazo del comportamiento de otras poblaciones con suplemento de hierro a nivel del mar. Por otro lado, se observó que existe un efecto de la concentración de hemoglobina sobre la presión arterial a través del hematocrito, posiblemente aumentando la viscosidad sanguínea y sobre los indicadores autonómicos a través del contenido arterial de oxígeno. En condiciones normóxicas este efecto se dio con las relaciones de los contenidos de potencia de baja frecuencia sobre el de alta frecuencia del periodo cardíaco, tanto para el periodo cardíaco como para las presiones arteriales, observado ya sea por las correlaciones significativas, como por el modelo de ecuaciones estructurales. A mayores contenidos de oxígeno, estos índices presentaban valores más bajos, indicando

posiblemente una predominancia vagal. Además, al proporcionar mezclas respiratorias hiperóxicas, que aumentan el contenido de oxígeno a partir de la saturación de la hemoglobina, también se obtuvo un efecto primariamente vagal. En ninguna de las condiciones se observaron efectos sobre los periodos cardiacos fetales.

En conclusión, para los niveles de hemoglobina de las mujeres embarazadas estudiadas (10.6 a 16.1 g/dl), en una población de bajo a mediano riesgo obstétrico, hay efectos autonómicos con correlaciones bajas pero significativas, con una respuesta regulatoria suficiente, más para el caso fetal en el que no se observaron correlaciones con las variables hematológicas, ni diferencias significativas entre las condiciones de hemoglobina.

Summary

To maintain an adequate regulation and control of the homeostatic conditions, pregnancy represents a physiological challenge for the autonomic nervous system of the mother. Among the most important factors to support the demands imposed by pregnancy is the oxygen transport. Thus, the alteration in maternal hemoglobin levels during pregnancy has been considered as risk factor for both the mother and the product. The hypoxia associated with residing at middle altitude (1,000 to 3,000 m over sea level) may represent an additional challenge. Studies about the effects of hemoglobin in the autonomic nervous system during pregnancy are scarce and not done on middle altitude residents. The analysis of cardiovascular variability as indicator of autonomic state, can be a suitable tool for this valuation.

The objective of this thesis was to evaluate, through cardiovascular variability, autonomic changes that may occur both, in the mother and the fetus, related with hemoglobin concentrations observed in pregnant women residing at the middle altitude of Mexico City. Four studies were defined: in the first one, maternal hemoglobin concentration behavior during pregnancy of women residing at middle altitude (2,240 m over sea level) was determined and compared with that reported for populations receiving and not receiving iron supplement. In the second study, the relationships between hemoglobin concentration, hematocrit levels and oxygen arterial content with maternal cardiovascular variability indexes, as well as the fetal

heart period, were determined along the pregnancy. These results were complemented with the third study using an structural equations model to describe relationships among cardiovascular variability indexes, cardiovascular variables, hematological variables, and potentially modifying maternal variables. Finally, the forth study was performed to assess the effect of normobaric hypoxia over the cardiovascular autonomic indexes by providing supplemental oxygen to pregnant women.

Pregnant women residing at middle altitude showed an hemoglobin concentration behavior that differs in the second half of pregnancy from that of other populations residing at sea level and receiving iron supplement. Additionally, an effect of hemoglobin on blood pressure, possibly increasing blood viscosity via the hematocrit, and also on autonomic indicators, through the arterial oxygen content, was found. In normoxic condition. This effect was identified on the ratios of the low frequency spectral components and the heart period high frequency spectral component for both, the heart period and arterial blood pressures. The effect was confirmed through the significant correlations and the structural equations model. Accordingly, higher oxygen content corresponded to lower values on these indexes, possibly indicating a vagal dominance. A primarily vagal was also obtained by introducing respiratory hyperoxic mixtures that increase the oxygen content through the saturation of hemoglobin. None of the conditions caused effects on the fetal heart period.

In conclusion, for the hemoglobin concentration levels of the studied pregnant women (10.6 to 16.1 g/dl), from a middle altitude, low to medium obstetric risk population, the autonomic effects obtained are mild to moderate, with an adequate regulatory response, even more for the fetal case where non correlation neither significant differences were obtained with maternal hemoglobin conditions.

Contenido

Resumen.....	ix
Summary.....	xi
Lista de Tablas.....	viii
Lista de Figuras.....	x
Abreviaturas.....	xii
Reconocimientos.....	xiv
1. Introducción	1
1.1 Cambios fisiológicos en el embarazo.....	3
1.1.1 Sistema cardiovascular.....	3
1.1.1.1 Cambios sanguíneos.....	4
1.1.2 Sistema respiratorio.....	6
1.1.3 Sistema nervioso autónomo.....	7
1.2 Cambios fisiológicos en la altitud.....	7
1.3 Fluctuaciones cardiovasculares.....	8
2. Antecedentes.....	11
2.1 Variabilidad cardiovascular en el embarazo.....	11
2.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y transporte de oxígeno.....	13
2.2.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y anemia fuera del embarazo.....	13
2.2.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y hemodilución.....	14
2.2.3 Respuesta autonómica y concentración de hemoglobina en el embarazo.....	15
2.3 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y concentraciones de oxígeno.....	15
3. Planteamiento del problema.....	17
3.1 Preguntas de investigación.....	18
4. Hipótesis y objetivos.....	19

4.1 Hipótesis.....	19
4.2 Objetivos.....	19
4.2.1 Objetivo general.....	19
4.2.2 Objetivos específicos.....	20
4.3 Estructura.....	20
5. Estudio I. Comportamiento de la concentración de hemoglobina a lo largo del embarazo.....	22
5.1 Resumen.....	22
5.2 Introducción.....	22
5.3 Método.....	23
5.4 Resultados.....	26
5.5 Discusión.....	32
6. Estudio II. Concentración de Hb materna y regulación autonómica cardiovascular en el embarazo.....	40
6.1 Resumen.....	40
6.2 Introducción.....	41
6.3 Metodología.....	42
6.3.1 Sujetos.....	42
6.3.2 Procedimientos.....	44
6.3.3 Registro de señales.....	44
6.3.4 Parámetros hematológicos.....	45
6.3.5 Procesamiento.....	46
6.3.5.1 Obtención de las series de tiempo.....	46
6.3.5.2 Índices temporales.....	47
6.3.5.3 Índices espectrales.....	47
6.3.5.4 Espacio autonómico cardiovascular.....	48
6.3.6 Estadística.....	48

6.4 Resultados.....	49
6.5 Discusión.....	57
7. Estudio III. Modelo estructural de las relaciones entre Hb e indicadores de regulación cardiovascular durante el embarazo.....	63
7.1 Resumen.....	63
7.2 Introducción.....	64
7.3 Metodología.....	64
7.4 Resultados.....	68
7.5 Discusión.....	75
8. Estudio IV. Efecto del suministro de mezclas hiperóxicas sobre los índices autonómicos.	78
8.1 Resumen.....	78
8.2 Introducción.....	78
8.3 Metodología.....	79
8.4 Resultados.....	80
8.5 Discusión.....	86
9. Conclusiones.....	90
Apéndice A. Definición de umbrales de Hb por complicaciones en el embarazo o nacimiento.....	92
Apéndice B. Formato de consentimiento informado.....	95
Apéndice C. Correlaciones entre las medidas cardiovasculares y hematológicas con la edad gestacional.....	96
Apéndice D. Publicaciones y presentaciones en eventos académicos relacionadas.	98
Referencias	101

Lista de Tablas

Tabla I. Valores de hemoglobina materna de acuerdo a Milman, con y sin suplemento de hierro, y los del presente estudio, con suplemento de hierro, obtenidos de nacimientos ocurridos en 2008 en el CIMIGen, Ciudad de México.....	28
Tabla II. Índices de variabilidad cardiovascular temporales y espectrales.....	46
Tabla III. Media y desviación estándar de las características generales de las mujeres estudiadas.....	50
Tabla IV. Media y desviación estándar de las características hematológicas de los sujetos estudiados.....	51
Tabla V. Número de casos obtenidos y porcentaje de los tres niveles de hemoglobina.....	52
Tabla VI. Coeficientes de correlación entre los parámetros hematológicos maternos con las variables cardiovasculares maternas y fetales así como con los índices temporales de variabilidad cardiovascular maternos.....	52
Tabla VII. Coeficientes de correlación entre los parámetros hematológicos con los índices espectrales de variabilidad cardiovascular maternos.....	53
Tabla VIII. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las variables latentes y regresiones estimadas para dichas variables.....	72
Tabla IX. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las regresiones que definen las variables hemodinámicas.....	73
Tabla X. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las regresiones estimadas para las variables observadas, hematológicas y modificadoras.....	74
Tabla XI. Covarianzas remanentes modeladas, con su nivel de significado estadístico.....	75
Tabla XII. Media y desviación estándar de los índices de variabilidad cardiovascular temporales para ambas condiciones de oxigenación.....	81
Tabla XIII a. Media y desviación estándar de los índices espectrales de variabilidad cardiovascular para amabas condiciones de oxigenación. Periodo cardiaco.....	82
Tabla XIV. Correlaciones de Pearson entre la concentración de hemoglobina y las variables cardiovasculares y sus índices temporales de variabilidad, con y sin la edad gestacional como cofactor.....	96
Tabla XV. Correlaciones de Pearson entre la concentración de hemoglobina y las variables cardiovasculares y sus índices espectrales de variabilidad, con y sin la edad gestacional como cofactor.....	97

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama general de los estudios de obtención de información. Hb Concentración de hemoglobina materna.....	21
Figura 2. Media y percentiles al 5 y 95 de la concentración de hemoglobina [Hb] de mujeres embarazadas a distintas edades gestacionales.	27
Figura 3. Valores medios y percentiles al 5 y 95 de la concentración de hemoglobina [Hb] en mujeres embarazadas a distintas edades gestacionales.	28
Figura 4. Valores medios y error estándar de los parámetros hematológicos por grupo de edad gestacional.	31
Figura 5. Concentraciones de hemoglobina por trimestre [Hb], reportadas en la literatura para diferentes poblaciones y la del presente trabajo (rectángulo), sin correcciones por altitud.	36
Figura 6. Espacio autonómico cardiovascular para los cuatro grupos y condiciones hematológicas.	56
Figura 7. Diagrama del modelo estructural en bloques indicando las variables y relaciones consideradas.	67
Figura 8. Resultados del análisis de factores.	68
Figura 9. Relación de índices de VCV y variables latentes autonómicas, hematológicas y hemodinámicas que definen las ecuaciones estructurales del modelo planteado.	70
Figura 10. Espacio autonómico cardiovascular para la presión sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) para los cuatro grupos y condiciones hematológicas, considerando el estado normóxico (N) e hiperóxico (H).....	85
Figura 11. Curvas ROC para la concentración de hemoglobina en cada trimestre del embarazo. Del lado izquierdo para los valores bajos y del derecho, para los altos..	93
Figura 12. Curvas ROC para el hematocrito en cada trimestre del embarazo. Del lado izquierdo para los valores bajos y del derecho, para los altos.....	94

Abreviaturas

CDC	Centers for Disease Control
Hb	Hemoglobina
VCV	Variabilidad cardiovascular
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca
CE	Cuenta eritrocitaria
Hct	Hematocrito
VCM	Volumen corpuscular medio
HCM	Hemoglobina corpuscular media
CHCM	Concentración de hemoglobina corpuscular media
msnm	Metros sobre el nivel del mar
CIMIGen	Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento
C	Grupo control (no embarazadas)
T1	Grupo en el primer trimestre de embarazo
T2	Grupo en el segundo trimestre de embarazo
T3	Grupo en el tercer trimestre de embarazo
EdadM	Edad Materna
PAG	Peso anterior a la gestación
IMC	Índice de masa corporal previo a la gestación
GPeso	Ganancia de peso
M _{RR}	Periodo cardiaco medio
RMSSD	Raíz cuadrática media del periodo cardiaco
DE _{RR}	Desviación estándar del periodo cardiaco
M _{PS}	Presión sistólica media
DE _{PS}	Desviación estándar de la presión sistólica
M _{PD}	Presión diastólica media
DE _{PD}	Desviación estándar de la presión diastólica
B _{RR}	Componente de baja frecuencia del periodo cardiaco

A_{RR}	Componente de alta frecuencia del periodo cardiaco
T_{RR}	Potencia total del periodo cardiaco
B_{RR}/A_{RR}	Relación de los componentes de bajas y altas frecuencias del periodo cardiaco
FB_{RR}	Frecuencia central del componente de baja frecuencia del periodo cardiaco
FA_{RR}	Frecuencia central del componente de alta frecuencia del periodo cardiaco
B_{PS}	Componente de baja frecuencia de la presión sistólica
FB_{PS}	Frecuencia central del componente de baja frecuencia de la presión sistólica
SBR_{PS}	Sensibilidad del barorreflejo de la presión sistólica
B_{PD}	Componente de baja frecuencia de la presión diastólica
FB_{PD}	Frecuencia central del componente de baja frecuencia de la presión diastólica
SBR_{PD}	Sensibilidad del barorreflejo de la presión diastólica
Hb_B	Grupo con concentración de hemoglobina baja
Hb_N	Grupo con concentración de hemoglobina normal
Hb_A	Grupo con concentración de hemoglobina alta
N	Grupo en condición normóxica
H	Grupo en condición hiperóxica
SO_2	Saturación parcial de oxígeno
C_aO_2	Contenido de oxígeno estimado
KMO	Índice de Kaiser-Meyer-Olkin-idad de la muestra
MSA	Medida de muestreo adecuado
SPC	Variable latente del sistema parasimpático cardiaco
SSC	Variable latente del sistema simpático cardiaco
SSV	Variable latente del sistema simpático vascular
ITL	Índice de Tucker-Lewis
ICA	Índice comparativo de ajuste
BCI	Criterio de información bayesiano

1. Introducción

Desde el punto de vista fisiológico, el embarazo representa una etapa de diversos y continuos cambios y adaptaciones de los sistemas para satisfacer los requerimientos que demanda el desarrollo del producto dentro de la madre [1,2]. Por una parte, se tiene que mantener el sistema materno que se encuentra en un estado modificado, por ejemplo en aspectos relacionados con una mayor carga fisiológica [3] o por cambios hormonales [4], y por otro es necesario cubrir las crecientes necesidades de la placenta y el producto [5]. Entre los cambios fisiológicos que derivan de esta condición, se encuentran los aumentos en el volumen sanguíneo, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, y las disminuciones en la resistencia total periférica y en la presión arterial [2].

Con el aumento del volumen sanguíneo, también aumenta la producción de eritrocitos y hemoglobina (Hb), si se cuenta con la cantidad de hierro adecuada. No obstante, al ser éste un proceso más lento se genera hemodilución [6,7]. Así, se ha reportado que para poblaciones europeas a nivel del mar, los valores más bajos de concentración de hemoglobina se observan hacia la mitad del embarazo y vuelven a aumentar a valores similares a los anteriores al embarazo para el final del mismo [8]. La concentración de Hb durante el embarazo se considera relevante ya que valores altos o bajos pueden producir problemas tanto en la madre como en el feto [9-13].

Además de los niveles de hierro y de otros sustratos necesarios para la producción de Hb, la eritropoyesis también depende de otros factores, entre ellos la hipoxia [14]. De esta manera, la altitud de residencia constituye un estímulo que genera adaptaciones fisiológicas específicas asociadas a esta condición. Dada la importancia del oxígeno en los procesos metabólicos del organismo, existen diversos mecanismos para asegurar su suministro; en el caso del embarazo estos mecanismos se potencian en lo que se refiere a mantener niveles fetales de oxígeno adecuados [15].

Para mantener el control homeostático, la regulación cardiovascular a corto plazo por parte del sistema nervioso autónomo es fundamental. El análisis de las fluctuaciones latido a latido de variables cardiovasculares, principalmente del periodo cardiaco y de la presión arterial, permite la evaluación de la modulación que el sistema nervioso autónomo presenta sobre el sistema cardiovascular, proporcionando una herramienta no invasiva y que no requiere de una maniobra específica para la evaluación de la interacción de estos sistemas [16-18].

Ante los cambios producidos por condiciones como el embarazo [19-21] o la altitud [22-24], el sistema nervioso autónomo funciona en condiciones modificadas con las que se mantiene al organismo operando en forma adecuada. Otras alteraciones, como niveles altos o bajos de la concentración de Hb podrían producir cambios adicionales que requieran de una nueva adecuación de los mecanismos de regulación autonómica cardiovascular para lograr, bajo las nuevas condiciones, un estado apropiado.

Por estas razones, en este trabajo se evaluó la relación entre concentración de Hb durante el embarazo, en residentes de la altitud media (2,240msm, metros sobre el nivel del mar), con la modulación del sistema nervioso autónomo evaluado a través del análisis de las fluctuaciones del periodo cardiaco y de la presión arterial.

1.1 Cambios fisiológicos en el embarazo

Durante el embarazo normal se producen alteraciones anatómicas y fisiológicas en todos los niveles sistémicos, dirigidas a satisfacer no sólo los requerimientos incrementados de la madre, sino especialmente las demandas metabólicas del feto, el útero y la placenta [1-5].

1.1.1 Sistema cardiovascular

Los cambios en el sistema cardiovascular que ocurren durante un embarazo normal permiten que la función de transporte se lleve a cabo en forma adecuada para la madre y el feto. Así, el gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca se incrementan, mas no la presión arterial cuyo aumento podría significar un problema durante el embarazo. Es más, en embarazos normales se ha observado una disminución en la presión media en etapas tempranas [5], y presiones diastólicas ligeramente disminuidas en el segundo trimestre, a pesar del aumento en el gasto cardiaco y en los niveles de renina y angiotensina [2], ya que existe una circulación uteroplacental expandida y una disminución de la resistencia vascular sistémica [2]. La disminución de la resistencia puede deberse, además de la vasculatura

aumentada, a la disminución de la viscosidad sanguínea y a una posible disminución en la sensibilidad a hormonas vasoactivas [25]. Desde hace décadas se considera que ante incrementos plasmáticos no adecuados, puede haber altas concentraciones de Hb con incremento en la viscosidad sanguínea y posibles efectos adversos sobre la relación feto-placentaria por una presión arterial materna elevada [6,9].

Por otro lado, hacia el tercer trimestre de embarazo, el útero crecido comprime la vena cava inferior y la aorta descendente, principalmente cuando la mujer embarazada se encuentra en posición supina. Esto disminuye el retorno venoso y por tanto, el gasto cardiaco materno. El flujo sanguíneo a los riñones, a la unidad uteroplacentaria y a las extremidades inferiores puede disminuir y el intercambio de gas transplacentario puede quedar comprometido. Como respuesta, la frecuencia cardiaca materna también aumenta [26].

1.1.1.1 Cambios sanguíneos

Ya a partir de la década de los 70s, se estableció que la mujer embarazada presenta cambios significativos en el volumen plasmático y en el volumen de los eritrocitos [6]. Actualmente se sabe que desde las semanas 6 a 8 de gestación se empieza a observar el aumento en el volumen sanguíneo, alcanzando entre las semanas 32 y 34 un incremento máximo de 25 a 80% del volumen observado al inicio del embarazo, con poco cambio posterior [2]. La masa celular sanguínea también aumenta, sobre todo si la ingesta de hierro y ácido fólico es adecuada; pero no lo hace con la misma rapidez que el volumen plasmático [27], por lo que en los

primeros dos trimestres del embarazo es posible observar hemodilución y concentraciones de Hb aparentemente bajas (hasta de 11.5 g/dl a nivel del mar) [5,7,28]. Si los niveles de hierro son suficientes, esta “anemia fisiológica” no significa un riesgo ni para la madre ni para el producto, ya que la cantidad de Hb para realizar el transporte de oxígeno es adecuada [29]. Por otro lado, en el tercer trimestre, cuando la velocidad de aumento del volumen plasmático se reduce o se mantiene constante, se ha reportado en poblaciones europeas que las concentraciones de Hb y hematocrito tienden a regresar a los valores previos al embarazo [8]. De esta manera, el comportamiento de la concentración de Hb materna a lo largo del embarazo se ha descrito como una curva en forma de “U” suavizada.

Debido a estos cambios en las concentraciones de Hb durante el embarazo, la anemia en este proceso debe definirse en función de umbrales establecidos específicamente para la edad gestacional. Es importante considerar que además del embarazo, la residencia en la altitud requiere también de la definición de sus propios valores debido a las adaptaciones inducidas por la hipoxia crónica. En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) han propuesto niveles de corte por mes de embarazo para realizar dichas valoraciones, así como correcciones por altitud de residencia [8]. También Cohen y Cols. [30] propusieron emplear factores de corrección por altitud para mujeres en edad reproductiva y extender su uso para la condición de embarazo.

El aumento progresivo en la demanda de oxígeno durante el embarazo requiere de un incremento en su capacidad de transporte, mientras que es conveniente que la viscosidad sanguínea no se eleve; lo anterior, aunado a los cambios respiratorios, coloca al sistema cardiovascular en condiciones comprometidas.

Uno de los problemas mundiales de salud pública relacionado con la morbimortalidad materna y fetal es la alta incidencia de anemia durante el embarazo [31-34], que en el caso de la población mexicana alcanzó el 20% en la Encuesta Nacional de Salud de 2006[33]. Se considera un problema importante ya que la morbimortalidad tanto materna como fetal se ve aumentada cuando el embarazo cursa con alteraciones en los niveles maternos de Hb, ya sean mayores o menores de los que se pudieran valorar como normales [9,28,35,36]. Así, se ha documentado que la incidencia de neonatos de bajo peso, así como de partos prematuros es más alta tanto cuando se tienen bajos niveles de Hb en los primeros trimestres del embarazo [10,28], como cuando se presentan niveles altos [9,11,35]. En el caso de la anemia materna no sólo se han encontrado alteraciones en el embarazo y en el recién nacido, sino que se ha observado que en hijos de madres que cursaron con anemia durante el embarazo, hay un aumento en la incidencia de algunos problemas en la niñez o cuando son adultos [37,38]. Por otro lado, el aumento en la concentración de Hb se ha asociado principalmente a una deficiencia en el aumento del volumen plasmático, con el consecuente incremento en la concentración de Hb. Cabe notar que estas alteraciones en la concentración de Hb también han sido

asociadas con problemas en el desarrollo fetal y en mayor incidencia de enfermedades hipertensivas del embarazo [12].

1.1.2 Sistema respiratorio

Existe un aumento progresivo de volumen minuto desde etapas muy tempranas del embarazo, alcanzando un valor máximo en el segundo trimestre, debido principalmente al aumento en el volumen corriente y en menor medida, al incremento de la frecuencia respiratoria. Por otra parte, el aumento en el consumo de oxígeno y la reducción en la capacidad residual funcional hacen que la madre tenga menor capacidad de ajuste en los gases sanguíneos, por lo que ante la presencia de hipoxia la presión arterial de oxígeno en la mujer embarazada puede disminuir rápidamente, sobre todo en el tercer trimestre [5].

1.1.3 Sistema nervioso autónomo

Los cambios hemodinámicos ocurridos durante el embarazo son regulados por el sistema nervioso autónomo. Algunos autores consideran que el sistema nervioso autónomo durante el embarazo presenta un predominio de la actividad simpática sobre la vagal [39,40].

En el tercer trimestre, el útero crecido puede producir compresión aorto-caval, disminuyendo el retorno venoso y puede tener como compensación un incremento de la frecuencia cardiaca, con una respuesta simpática aumentada [26].

1.2 Cambios fisiológicos en la altitud

La altitud conlleva una disminución en la presión atmosférica afectando la presión parcial de oxígeno. Diversos mecanismos funcionales de adaptación se presentan para responder a esta hipoxia de la altitud, de modo que el organismo adaptado a ella se encuentra en un punto de operación diferente al del nivel del mar, para atenuar la baja disponibilidad de oxígeno en los tejidos.

Los cambios cardiovasculares y sanguíneos que se presentan en la altitud son tendientes a mejorar los mecanismos de transporte de oxígeno hacia los tejidos. Así, los principales cambios son aumentos en el gasto cardiaco, el hematocrito, la concentración de Hb y la disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno [41].

Si bien la exposición aguda a la altitud aumenta los niveles de catecolaminas, los niveles en residentes de la altitud son similares a los observados en nativos del nivel del mar. Sin embargo, durante el ejercicio físico se ha observado una mayor secreción de catecolaminas sin cambios en la presión arterial sistémica lo que hace pensar que en la altitud la sensibilidad de los receptores adrenérgicos está disminuida [41].

1.3 Fluctuaciones cardiovasculares

Los análisis de las fluctuaciones o variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) y de la presión arterial latido a latido, llamadas en forma conjunta variabilidad cardiovascular (VCV), son técnicas validadas experimental y clínicamente para

evaluar de manera no-invasiva la modulación del sistema nervioso autónomo bajo diferentes condiciones fisiológicas y patológicas [16,17].

Se considera que las variaciones latido a latido de las variables cardiovasculares, en particular del periodo cardiaco y de la presión arterial, están moduladas por el sistema nervioso autónomo como parte de sus mecanismos de control. Se han obtenido correlatos fisiológicos con varios de los indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardiaca obtenidos bajo la suposición de linealidad [16]. De esta manera, se considera que para las series latido a latido del periodo cardiaco, la información de alta frecuencia (por arriba de 0.15 Hz) es coherente con la respiración (arritmia respiratoria) y está asociada con la respuesta vagal, mientras que el componente de baja frecuencia (0.04 a 0.15 Hz) tiene influencia tanto vagal como simpática. Para el caso de la presión arterial, el componente de baja frecuencia se ha relacionado con respuesta simpática vascular [18]. A partir de las secuencias latido a latido del periodo cardiaco y de la presión arterial, el barorreflejo se ha evaluado utilizando técnicas que no requieren de maniobras específicas, como la ganancia α , la función de transferencia y el método de secuencias [42].

Berntson y Cols. [43-45] propusieron una representación de la respuesta autonómica en un espacio autonómico cardiaco, donde en un eje se grafica la actividad simpática y en el otro, la actividad parasimpática. Ellos utilizan al periodo de preeyección como índice de contractilidad, que consideran principalmente simpático y al componente de alta frecuencia del periodo cardiaco como índice parasimpático. Mediante esta representación se pueden observar las distintas formas de interacción

entre ambas ramas de la respuesta autonómica. Sin embargo, hay evidencia de que la contractilidad cardíaca puede ser afectada también por el vago [46].

En general, los análisis lineales de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial o análisis de variabilidad cardiovascular, asumen que las señales son estacionarias; es decir, sus características estadísticas no cambian a lo largo del estudio [16].

2. Antecedentes

El análisis de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca, también llamado análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, permite la valoración de la modulación del sistema cardiovascular por el sistema nervioso autónomo aún en ausencia de un estímulo específico [16].

2.1 Variabilidad cardiovascular en el embarazo

El análisis de variabilidad de la frecuencia cardiaca ha resultado relevante tanto en evaluaciones del bienestar y la vigilancia materna [19-21,39,40] como fetal [47-51]. En el caso materno, estos análisis han mostrado cambios que indican una predominancia en la modulación simpática conforme el embarazo progresa, con una disminución en la sensibilidad de los barorreceptores [19-21]; estos cambios son aún más notorios cuando se presentan problemas hipertensivos [39-40]. Por otro lado, en el caso de evaluaciones fetales, la VFC obtenida a partir del electrocardiograma abdominal, ha sido usada para evaluar el sistema autonómico, mostrando un incremento de la VFC, con mayor aumento en la modulación vagal conforme la edad gestacional progresa [50,51].

La mayoría de las técnicas de análisis de la VCV requieren que la señal sea estacionaria [16], es decir que sus características estadísticas no cambien durante el periodo de evaluación. Sin embargo, esta suposición no se cumple muchas veces ni

para el caso fetal ni para el caso materno. En el caso materno, existen evidencias de variaciones no controlables en la frecuencia cardiaca que dependen de la posición materna y del momento de registro de la señal: estas variaciones están probablemente ligadas a la percepción materna de la actividad fetal y a la compresión aortocaval [52]. En el caso fetal, la presencia intermitente de movimiento corporales, respiratorios y otro tipo de actividades no controlables durante el tiempo de registro pueden también provocar aceleraciones, desaceleraciones y variaciones en la frecuencia cardiaca, tanto bajo condiciones normales como cuando existen problemas [47-49].

En el segundo trimestre del embarazo, se ha reportado que el control autonómico cardiovascular de la madre está recorrido hacia una respuesta simpática, mientras que la respuesta vagal está disminuida [19,21]. Igualmente, se considera que durante el embarazo el barorreflejo se ajusta a ganancias más bajas [19]. Por su parte, también se ha valorado la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal usando los índices convencionales y otros específicos que se han utilizado para detectar o predecir problemas fetales [48,51]. En ambos casos, es común asumir la estacionalidad de las señales analizadas.

En el caso fetal, se ha observado que la variabilidad de la frecuencia cardiaca aumenta con la edad gestacional hasta la semana 32; en las últimas semanas el aumento es principalmente en las frecuencias más altas; se considera que este comportamiento está asociado con un desarrollo fetal favorable [50].

2.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y transporte de oxígeno

2.2.1 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y anemia fuera del embarazo

Estudios sobre la modulación de sistema nervioso autónomo en poblaciones con diferentes tipos de anemia han sido realizados en residentes de altitudes bajas (menores a 1,000 msnm), y fuera de la condición de embarazo [53-57]. En todos los casos reportan una disminución general de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Así, Sözen y Cols. [53], Aytemir y Cols. [54], Yokusoglu y Cols. [55] reportaron un énfasis particular en una atenuación simpática. En los primeros dos estudios, la causa de anemia fue la deficiencia de vitamina B12, que en el tercero fue por deficiencia de hierro, mientras que los últimos dos son por enfermedades hematológicas.

Algunos mecanismos que se han propuesto para explicar la relación de los índices autonómicos con la baja concentración de Hb son los cambios en el suministro de oxígeno a los tejidos y el quimiorreflejo, pero estos mecanismos aún no se han documentado experimentalmente. La variabilidad de la frecuencia cardiaca en hipoxia fuera del embarazo ha mostrado efectos que van encaminados a considerar un aumento en la modulación simpática cardiaca con disminución de la actividad simpática vascular [54].

2.2.2 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y hemodilución

La anemia fisiológica que se produce en el embarazo es por hemodilución. Bajo condiciones de hemodilución menores a la concentración crítica de Hb, la

oxigenación de los tejidos se mantiene mediante mecanismos compensatorios [59].

En un estudio realizado en puercos [60] se encontró que la hemodilución normovolémica progresiva produce cambios en índices de VFC a diferentes concentraciones de Hb, pero en general los cambios ocurrieron antes de que se presentaran los signos comunes observables indicativos de hipoxia tisular como la reducción rápida del consumo de oxígeno y el aumento en el lactato. Los primeros cambios de VFC que se presentaron fueron una disminución en la desviación estándar y en el coeficiente de variación; posteriormente, pero antes de los signos de concentración crítica de Hb, también se observó una disminución significativa de la potencia total y del componente de alta frecuencia de la VFC; no se observaron cambios ni en el componente de baja frecuencia, ni en la relación del componente de baja frecuencia sobre el de alta frecuencia. Por esta razón, los autores consideran que los principales cambios están relacionados con un retiro vagal. Cabe destacar que no observaron diferencias ni en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial. Los autores consideran que, dado que distintos tejidos tienen un límite diferente para los requerimientos en el suministro de oxígeno, las estructuras neuronales responsables de la VFC podrían verse afectadas a concentraciones de Hb más altas que las que alteran la función miocárdica, produciendo que la VFC ya muestre cambios a hemodiluciones por arriba del nivel crítico.

2.2.3 Respuesta autonómica y concentración de hemoglobina en el embarazo

En un estudio longitudinal en mujeres embarazadas residentes del nivel del

mar se observaron variaciones en indicadores de la respuesta autonómica relacionados con los niveles de Hb [61]. Se obtuvo una disminución tanto en el periodo cardiaco como en un indicador de arritmia sinusal respiratoria (máximo cambio de la frecuencia cardiaca en una respiración) en la semana 28, asociada con valores de Hb por debajo de 10.5 mg/dl. También se observó que la diferencia de los niveles de Hb basal a la semana 36 de gestación se asoció con una mayor disminución en el nivel de conductancia de la piel. Este último índice se consideró un efecto del sistema simpático, pero los autores consideraron que las alteraciones en la arritmia sinusal respiratoria estaban relacionadas con los cambios en la frecuencia cardiaca resultantes de la anemia.

2.3 Variabilidad de la frecuencia cardiaca y concentraciones de oxígeno

La VFC en hipoxia fuera del embarazo ha mostrado efectos que van encaminados a considerar un aumento en la modulación simpática cardiaca con una disminución de la actividad simpática vascular [62]. También, en condiciones de hipoxia aguda fetal se ha observado una disminución de la VFC que precede a la bradicardia [63-65].

Por otra parte, también fuera del embarazo la hiperoxia normobárica aguda genera cambios cardiovasculares y autonómicos, caracterizados por disminución en la frecuencia cardiaca, aumento en la presión arterial y aumento en la resistencia vascular sistémica [62,66-69]. En el análisis de la variabilidad cardiovascular bajo

estas condiciones se ha identificado que existe un aumento en la modulación vagal, además de un aumento en el barorreflejo a los 30 min de suministrar oxígeno respiratorio al 100% [66].

Si bien son escasos los estudios sobre el efecto de la hiperoxia normobárica aguda durante el embarazo, algunos autores han reportado la ausencia de cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en embarazos a término, pero con aumento en la resistencia vascular [70].

3. Planteamiento y justificación

3.1 Planteamiento del problema

Las condiciones autonómicas maternas y fetales ante situaciones con niveles altos o bajos de Hb materna podrían afectarse, pero no han sido claramente exploradas. Menos aún si se considera que la residencia en la altitud media, como sucede en la Ciudad de México (2,240 metros), genera adaptaciones adicionales a los niveles de Hb. Así, los límites para considerar niveles bajos y altos de Hb en la mujer embarazada a esta altitud no están claramente definidos. Los valores que se utilizan actualmente se basan en poblaciones de embarazadas a nivel del mar, con correcciones definidas en poblaciones de niños nativos de la altitud [8] o mujeres en edad reproductiva [30].

Tomando en cuenta que el embarazo implica cambios en el comportamiento autonómico dependientes de la edad gestacional [19-21], que la anemia por si misma también genera alteraciones autonómicas [53-56], que la concentración de Hb puede tener consecuencias para la madre y el feto [9-13], y que nuestra población es residente de la altitud media, resultaba necesario determinar el comportamiento del sistema nervioso autónomo materno y fetal durante el embarazo en dicha altitud, donde evidentemente están combinados múltiples factores.

3.2 Justificación

El estudio del comportamiento fisiológico del embarazo en la altitud media es importante ya que, si bien a nivel mundial la mayoría de la población vive por debajo de los 100 m de altitud, más del 10% de la población mundial vive a altitudes medias, entre 1,000 y 3,000 msnm [71]. Este porcentaje es mucho mayor en México donde más del 57% de la población vive en esas altitudes y de la cual más del 24% son mujeres en edad reproductiva, entre los 15 y 49 años de edad [72].

Un problema de salud pública es la alta incidencia de anemia en el embarazo, tanto a nivel mundial [31-34] como en México [33]; a esto hay que agregar que tanto niveles bajos como altos de Hb materna producen efectos adversos maternos, fetales y posteriores al nacimiento [9-13,34-38].

Por otro lado, tanto la modulación autonómica cardiovascular [19-21] como la concentración de Hb [6-8] cambian a lo largo del embarazo. Estudiar la relación de la concentración de Hb con los mecanismos de modulación autonómica cardiovascular durante el embarazo apoyará la comprensión estos fenómenos, no obstante las concentraciones de Hb difieran en poblaciones residentes de la altitud [14] y durante el embarazo [6-8], lo que puede hacer importante generar definiciones específicas por población que describan el comportamiento de esta variable.

El gran número de variables y factores que puede influir en la funcionalidad del sistema nervioso autónomo, las interacciones entre las dos ramas de este sistema, así como el hecho de que las variables que se observan representan respuestas a la acción de este sistema, en lugar de medidas directas del mismo,

hacen que el análisis e interpretación de resultados sea complicado. La utilización de modelos explicativos multivariados puede facilitar esto.

3.3 Preguntas de investigación

Para la población de la Ciudad de México, residente en la altitud media, ¿cuál es el comportamiento de la concentración de Hb durante el embarazo?

Al afectar la concentración de Hb al contenido de oxígeno y a las características reológicas sanguíneas a través del hematocrito, ¿esta concentración durante el embarazo está relacionada con variables cardiovasculares e indicadores de regulación autonómica cardiovascular? ¿Se relaciona el contenido de oxígeno y el hematocrito con las variables e indicadores autonómicos?

¿Las variaciones en la concentración de Hb materna afectan la regulación autonómica de la frecuencia cardíaca fetal?

¿Cuál es el efecto autonómico de aumentar el contenido de oxígeno a través de hiperoxia normobárica a distintas concentraciones de Hb durante el embarazo?

4. Hipótesis y objetivos

4.1 Hipótesis

1. El comportamiento de la concentración de Hb de mujeres residentes de la altitud media durante el embarazo, salvo por la corrección por la altitud, es similar al de poblaciones residentes al nivel del mar.
2. Existe una relación entre la concentración de Hb y los índices de modulación autonómica que, en el caso materno, apunta hacia una mayor participación simpática a concentraciones bajas o altas de Hb. Este efecto es producido por diferencias en el contenido de oxígeno y en la hemodinamia por cambios en el hematocrito.
3. Los efectos de baja concentración de Hb materna sobre el sistema nervioso autónomo pueden revertirse con la reducción de la hipoxemia mediante la respiración de concentraciones más elevadas de oxígeno.
4. Debido a los mecanismos fisiológicos de protección al feto, las alteraciones en los niveles de Hb maternos tienen poca relación con la respuesta autonómica fetal.

4.2 Objetivos

4.2.1 Objetivo general

Evaluar, mediante análisis de la variabilidad cardiovascular, los cambios autonómicos que suceden tanto en la madre como en el feto, de acuerdo con el comportamiento durante el embarazo de las concentraciones de Hb materna para mujeres en la altitud de la Ciudad de México.

4.2.2 Objetivos específicos

1. Para una muestra de mujeres embarazadas de la población de la Ciudad de México, determinar el comportamiento de la concentración de Hb así como sus umbrales bajo y alto.
2. Evaluar la relación entre índices autonómicos maternos y fetales con la concentración de Hb materna a lo largo del embarazo. Identificar los índices de VCV maternos que tienen mayor relación con la concentración de Hb materna.
3. Proponer un modelo estadístico que incluya las señales cardiovasculares, su variabilidad y la concentración de Hb para describir y analizar las relaciones de las variables hematológicas con la regulación autonómica durante el embarazo.
4. Evaluar el efecto de suministrar mezclas respiratorias hiperóxicas normobáricas sobre los índices cardiovasculares y de variabilidad maternos.

4.3 Estructura

La estructura general de la tesis se dividió en cuatro estudios (Figura 1), una para cada objetivo específico. Cada estudio se reportará por separado por lo que se presentará su objetivo, metodología, resultados y discusión, para finalmente presentar conclusiones conjuntas.

Los estudios se realizaron en el Centro de Investigación Materno-Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGen), en la Ciudad de México. Este centro de salud, ubicado en el oriente de la Ciudad de México, es una institución de investigación y asistencia privada de segundo nivel, no lucrativa, que atiende principalmente a mujeres de población urbana con nivel socioeconómico medio y bajo. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de dicho centro.

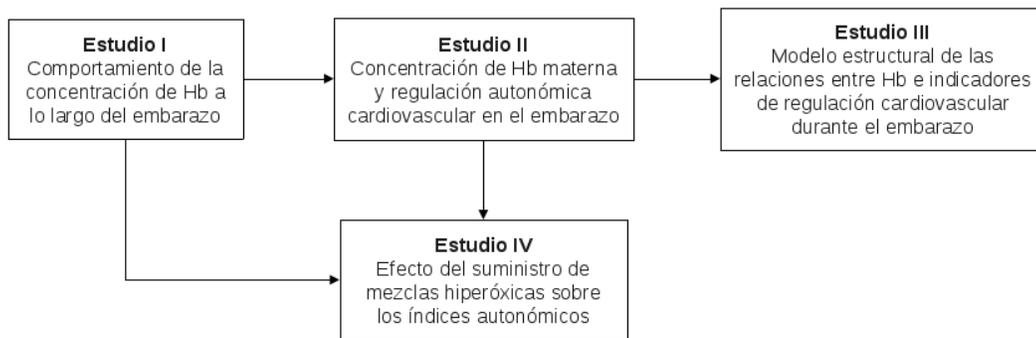


Figura 1. Diagrama general de los estudios de obtención de información.
Hb=concentración de hemoglobina materna.

5. Estudio I. Comportamiento de la concentración de hemoglobina a lo largo del embarazo

5.1 Resumen

En este estudio retrospectivo se obtuvieron valores hematológicos de 227 mujeres embarazadas, residentes a 2,240 metros de altitud (Ciudad de México), sin complicaciones obstétricas ni perinatales y recibiendo suplemento de hierro. Los valores obtenidos fueron comparados con valores de referencia para mujeres embarazadas de otras altitudes. Los resultados mostraron que durante el primer y segundo trimestre, los valores de Hb en la muestra fueron similares a los observados en poblaciones con y sin suplemento de hierro ($p>0.05$). Sin embargo, durante el tercer trimestre, los valores fueron similares únicamente a los de poblaciones sin suplemento de hierro ($p>0.05$) a pesar de que las madres recibieron hierro suplementario. De los resultados se concluyó que el comportamiento de la concentración de Hb durante la segunda mitad del embarazo en mujeres residentes de la altitud media es similar al reportado para poblaciones sin hierro suplementario.

5.2 Introducción

Dada la diferencia en el comportamiento y consecuencias de alteraciones en la Hb a lo largo del embarazo, resultaba necesario conocer en una determinada población el comportamiento de los niveles de Hb materna durante el embarazo. En particular, para las condiciones de la población de la Ciudad de México (2,240

msnm), varios estudios han evaluado los valores de concentración de Hb en mujeres mexicanas embarazadas residentes a altitud media [73-77]. Sin embargo, estos estudios se enfocan en la prevalencia de anemia, generalmente utilizando los valores de corte propuestos por los CDC, sin considerar posibles diferencias poblacionales en el comportamiento de la curva de concentración de Hb materna.

El objetivo de este estudio fue determinar el comportamiento de la concentración de Hb de mujeres embarazadas con suplemento de hierro para una muestra de población de la Ciudad de México y compararlo con el reportado previamente para embarazos a otras altitudes utilizando la corrección propuesta por los CDC para esta altitud. Se pretende identificar umbrales para considerar niveles bajos, medios y altos de Hb a distintas edades gestacional para una población de mujeres embarazadas de la altitud media (i.e. 2,240 msnm), sin complicaciones durante el embarazo o al nacimiento. Así, se planteó la hipótesis de que para una población residente a altitud media con bajo riesgo obstétrico y perinatal los valores de la concentración de Hb serían similares a los reportados en poblaciones con suplemento de hierro corregidos por altitud y de esta manera se podrían utilizar los umbrales ya propuestos.

5.3 Método

El estudio realizado fue observacional, retrospectivo, transversal y comparativo. Para su realización se obtuvieron datos de 550 expedientes del archivo clínico de mujeres con embarazo de bajo a mediano riesgo cuyos hijos nacieron en el

año 2008 en el Centro de Investigación Materno-Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGen).

Como parte de las normas de atención clínica en CIMIGen, a todas las pacientes en seguimiento antenatal se les prescribió, desde la primera cita o a partir de la semana 12 de gestación, y al menos hasta el nacimiento, suplementos de hierro (60 a 115 mg/día) y de vitaminas incluyendo B12 (12 a 25 mg/día) y ácido fólico (1 mg/día), cumpliendo así con la recomendación diaria de ingesta profiláctica [78]. Igualmente, a cada paciente se le sugería tomarlos en ayunas o entre comidas y evitar tomarlos con té, café o leche.

Los datos maternos que se recopilaron fueron: edad, peso, talla, antecedentes de salud, hábitos tabáquicos y uso de sustancias tóxicas, edad gestacional a la que asistió a la primera consulta y al momento de la medición biométrica. Se registraron los valores maternos de fórmula roja: concentración de Hb, hematocrito (Hct), cuenta eritrocitaria (CE), volumen corpuscular medio (VGM), Hb corpuscular media (HCM) y concentración de Hb corpuscular media (CHCM). Para identificar el resultado del embarazo, se obtuvieron los siguientes datos del recién nacido: peso, talla, Apgar (al minuto 1 y 5) y edad gestacional al nacimiento. Más de 85% de las determinaciones de Hb materna se realizaron en el CIMIGen por el mismo técnico utilizando un analizador automático.

Las posibles complicaciones durante el embarazo que se tomaron en cuenta como criterios de exclusión de los registros fueron las siguientes: amenaza de aborto o de parto prematuro, problemas placentarios, enfermedad hipertensiva inducida por

el embarazo, sangrado, restricción de crecimiento intrauterino. Por otra parte, con respecto al trabajo de parto se tomaron en cuenta como criterios de exclusión el parto prematuro, la ruptura prematura de membranas, el sufrimiento fetal, presencia de meconio y problemas respiratorios. Igualmente, se descartaron los registros de pacientes con las siguientes características: antecedentes de historia de uso de alcohol, tabaco y otras sustancias tóxicas; anemia previa al embarazo, seguimiento para control del embarazo en CIMIGen menor a dos visitas; que estuvieran en el tercer trimestre de embarazo y que hubieran recibido el suplemento de hierro por menos de cuatro semanas; residencia en la Ciudad de México menor a cinco años.

Una vez recopilada la información y utilizando sólo los valores de Hb materna de aquellos registros sin complicaciones obstétricas o perinatales, se obtuvieron valores de concentración de Hb medios y percentiles 5 y 95 para las edades gestacionales evaluadas por los CDC [8] y aquellas empleadas por Milman y Cols. [79].

Previo a las comparaciones estadísticas, la normalidad en la distribución de los datos de Hb se confirmó con la prueba de Anderson. Los valores medios de Hb por grupo de edad gestacional en intervalos de 4 a 5 semanas se compararon, mediante pruebas t de Student para muestras independientes, con aquellos reportados por Milman y Cols. [79] tanto para una población con suplemento de hierro, como para una sin dicho suplemento. Las comparaciones se realizaron una vez que se ajustaron los valores de Milman para la altitud de la Ciudad de México (2,240 msnm). Esta corrección se realizó sumando 1 g/dl a los valores reportados, tal

como lo sugieren los CDC [8]. Los valores de Hb para los diferentes grupos de edad se compararon por análisis de la varianza (ANOVA) de un solo factor, con comparación múltiple de medias post hoc de Fisher. En todas las comparaciones, el nivel de significado estadístico empleado fue de 0.05.

Utilizando los mismos registros y grupos de edad gestacional que se emplearon en la comparación de concentraciones de Hb, se obtuvieron las medias y los errores estándar de los demás parámetros hematológicos (Hct, CE, VCM, HCM y CHCM).

5.4 Resultados

De acuerdo con los criterios de exclusión, del total de expedientes revisados sólo se consideró la información de 449 determinaciones de Hb correspondientes a 227 mujeres embarazadas (una a cinco determinaciones por sujeto). La principal causa obstétrica por la que se excluyeron determinaciones de Hb fue por posibles enfermedades hipertensivas (en 125 determinaciones) y la principal complicación al momento del parto fue la presencia de meconio (excluyó adicionalmente 77 determinaciones de Hb). La edad materna fue de 25.9 ± 6.0 años, con pesos anteriores a la gestación de 59.6 ± 9.2 kg, tallas de 156.7 ± 5.9 cm y con la primera visita al centro de salud a las 17 ± 7 semanas de gestación. El 47% fueron primigestas, 35% secundigestas y 18% con tres o más embarazos. Para el momento de la determinación de Hb materna en el tercer trimestre, el suplemento de hierro se había proporcionado en promedio por 18 semanas, con menos de 5% de las

participantes con suministro menor a 14 semanas. La edad gestacional promedio al nacimiento fue de 39.6 ± 1.4 semanas, el peso al nacimiento promedio fue de $3,188 \pm 377$ g, con tallas de 50.3 ± 2.1 cm. La mediana del Apgar fue 8 y 9 para el primer y quinto minuto, respectivamente.

Al comparar gráficamente los valores de Hb de nuestra población con aquellos propuestos por los CDC [8] para mujeres embarazadas con suplemento de hierro, ya corregidos para la altitud de la Ciudad de México, se observa que los valores se desvían en el tercer trimestre, siendo más bajos los obtenidos en la población de estudio (Figura 2).

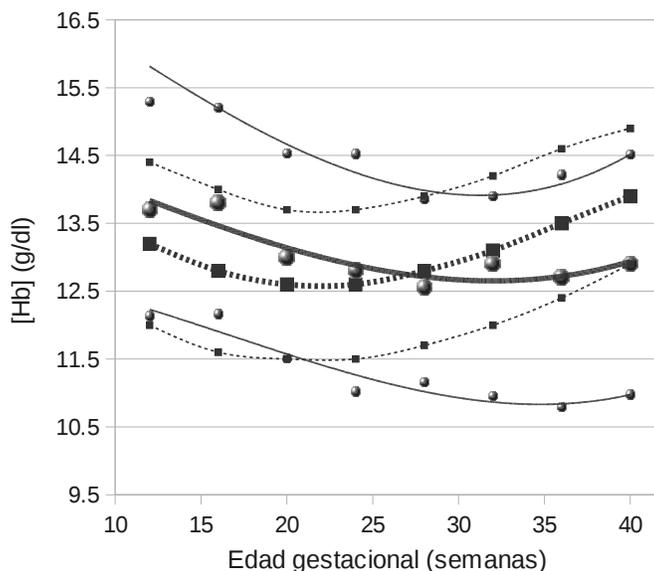


Figura 2. Media y percentiles al 5 y 95 de la concentración de hemoglobina [Hb] de mujeres embarazadas a distintas edades gestacionales. Cuadrados: valores reportados por la CDC [8], corregidos para la altitud de la Ciudad de México (2,240 msnm). Círculos: valores del presente trabajo. Las líneas continuas corresponden a ajustes de polinomiales de orden 3.

Por su parte, en la comparación estadística de los valores del presente estudio con aquellos reportados para población con y sin suplemento de hierro por Milman y Cols. [79], previamente corregidos para la altitud de la Ciudad de México, se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) después de la semana 31 de gestación con los valores correspondientes a la población con suplemento de hierro (Figura 4, Tabla I). Así, los datos de Hb del presente trabajo se asemejan más a aquellos correspondientes a una población sin suplemento de hierro, mostrando valores significativamente más altos que ésta para las semanas 9 a 18 de gestación ($p < 0.04$). En la población en estudio, si bien se encontraron diferencias en los primeros dos grupos de edad ($p < 0.01$), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de edad gestacional mayores de 23 a 26 semanas.

Considerando un umbral fijo de anemia que corresponde a una mayor incidencia de problemas al nacimiento de 11 g/dl [80], la prevalencia de anemia del grupo estudiado fue menor de 5% antes de la semana 23 (Tabla I). La prevalencia más alta (7.4%) se observó en el grupo de edades gestacionales entre 27 y 30 semanas. La prevalencia de valores de Hb altos (mayores de 15.5 g/dl) fue nula en el segundo y tercer trimestre y sólo 1.5% en el primer trimestre.

En la Figura 3 se presenta la media y su error estándar para los parámetros hematológicos Hct, CE, VCM, HCM y CHCM por grupo de edad gestacional. El Hct y CE disminuyen en la primera mitad del embarazo para luego aumentar entre las semanas 26 y 38 y finalmente presentan una leve disminución para el último grupo de edad gestacional (39 a 42 semanas). El VCM muestra algunas variaciones en los

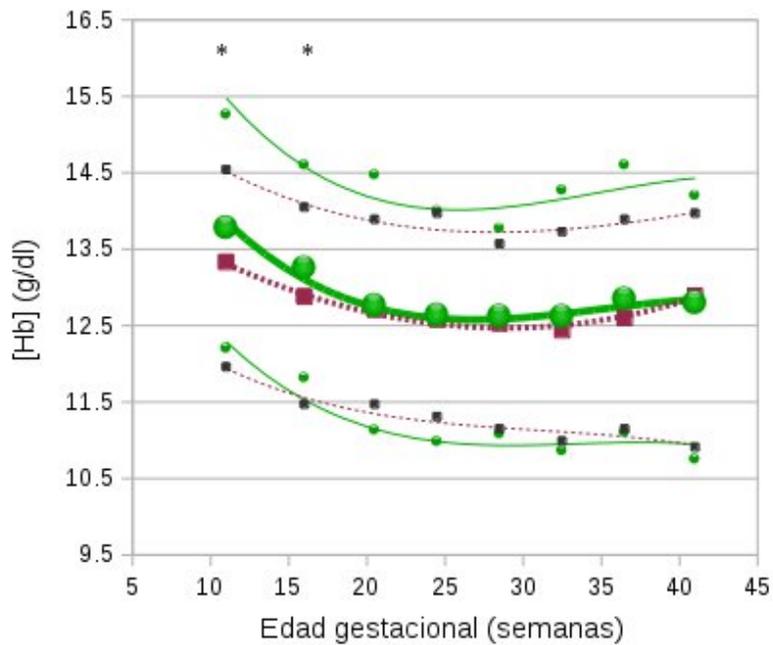
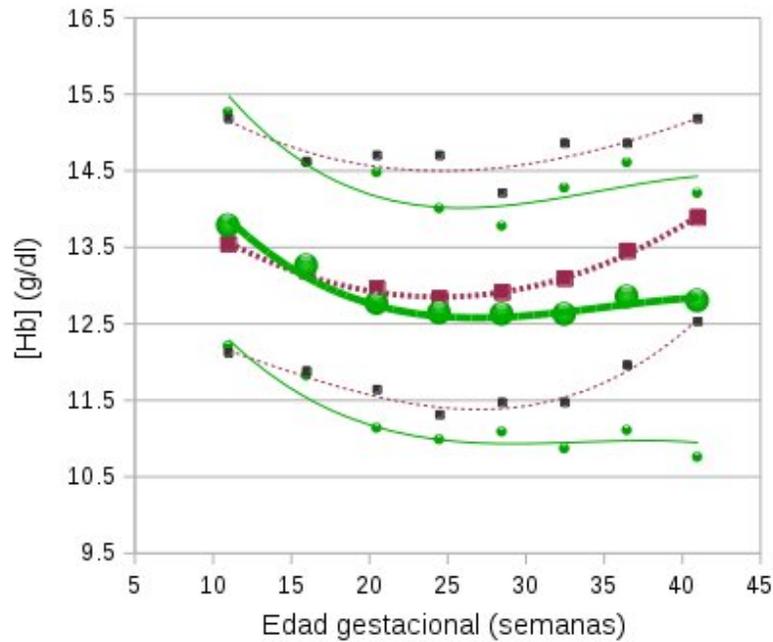


Figura 4. Valores medios y percentiles al 5 y 95 de la concentración de hemoglobina [Hb] en mujeres embarazadas a distintas edades gestacionales. Cuadrados: valores reportados por Milman y Cols. [79]. para una población con suplemento de hierro (izquierda) y con placebo (derecha), corregidos para la altitud de 2,240 msnm. Círculos: valores del presente estudio. * diferencias significativas ($p < 0.05$). Las líneas punteadas (Milman y Cols.) y continuas (presente estudio) corresponden a ajustes polinomiales de orden 3.

Tabla I. Valores de hemoglobina materna de acuerdo a Milman, con y sin suplemento de hierro, y los del presente estudio, con suplemento de hierro, obtenidos de nacimientos ocurridos en 2008 en el CIMIGen, Ciudad de México

Edad gestacional (semanas)	Población	Media (g/dl)	DE (g/dl)	Percentil 5-95 (g/dl)	<i>n</i>	<i>p</i>	Prevalencia Hb < 11g/dl (%)
9 a 13	MilmanC	13.54	0.99	12.12 - 15.18	29	0.29	
	MilmanS	13.33	0.80	11.96 - 14.54	26	0.04	
	Presente	13.82	1.18	12.20 - 15.24	69		1.5
14 a 18	MilmanC	13.19	0.81	11.88 - 14.62	81	0.67	
	MilmanS	12.88	0.83	11.47 - 14.05	91	0.01	
	Presente	13.25	0.95	11.82 - 14.60	64		1.6
19 a 22	MilmanC	12.96	0.89	11.64 - 14.70	97	0.25	
	MilmanS	12.71	0.80	11.47 - 13.89	104	0.75	
	Presente	12.76	1.05	11.13 - 14.47	43		2.3
23 a 26	MilmanC	12.83	0.90	11.31 - 14.70	98	0.26	
	MilmanS	12.58	0.83	11.31 - 13.97	107	0.74	
	Presente	12.63	0.91	10.98 - 14.00	37		5.4
27 a 30	MilmanC	12.91	0.87	11.47 - 14.21	97	0.15	
	MilmanS	12.53	0.78	11.15 - 13.57	106	0.63	
	Presente	12.62	1.11	11.08 - 13.77	27		7.4
31 a 34	MilmanC	13.09	0.96	11.47 - 14.86	97	<0.01	
	MilmanS	12.44	0.82	10.99 - 13.73	106	0.22	
	Presente	12.62	1.08	10.86 - 14.27	67		4.5
35 a 38	MilmanC	13.45	0.85	11.96 - 14.86	96	<0.01	
	MilmanS	12.60	0.91	11.15 - 13.89	105	0.07	
	Presente	12.84	1.08	11.10 - 14.6	111		6.5
39 a 42	MilmanC	13.89	0.82	12.53 - 15.18	45	<0.01	
	MilmanS	12.89	1.01	10.91 - 13.97	47	0.69	
	Presente	12.79	1.11	10.75 - 14.20	31		5.7

CIMIGen: Centro de Investigación Materno-Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento; DE: desviación estándar; MilmanC: con suplemento de hierro, MilmanS: sin suplemento de hierro, según Milman y Cols. [79] con corrección para altitud de 2,240 metros sobre el nivel del mar; *n*: tamaño de la muestra; *p*: probabilidad de la prueba *t* al comparar la media con la del trabajo presente.

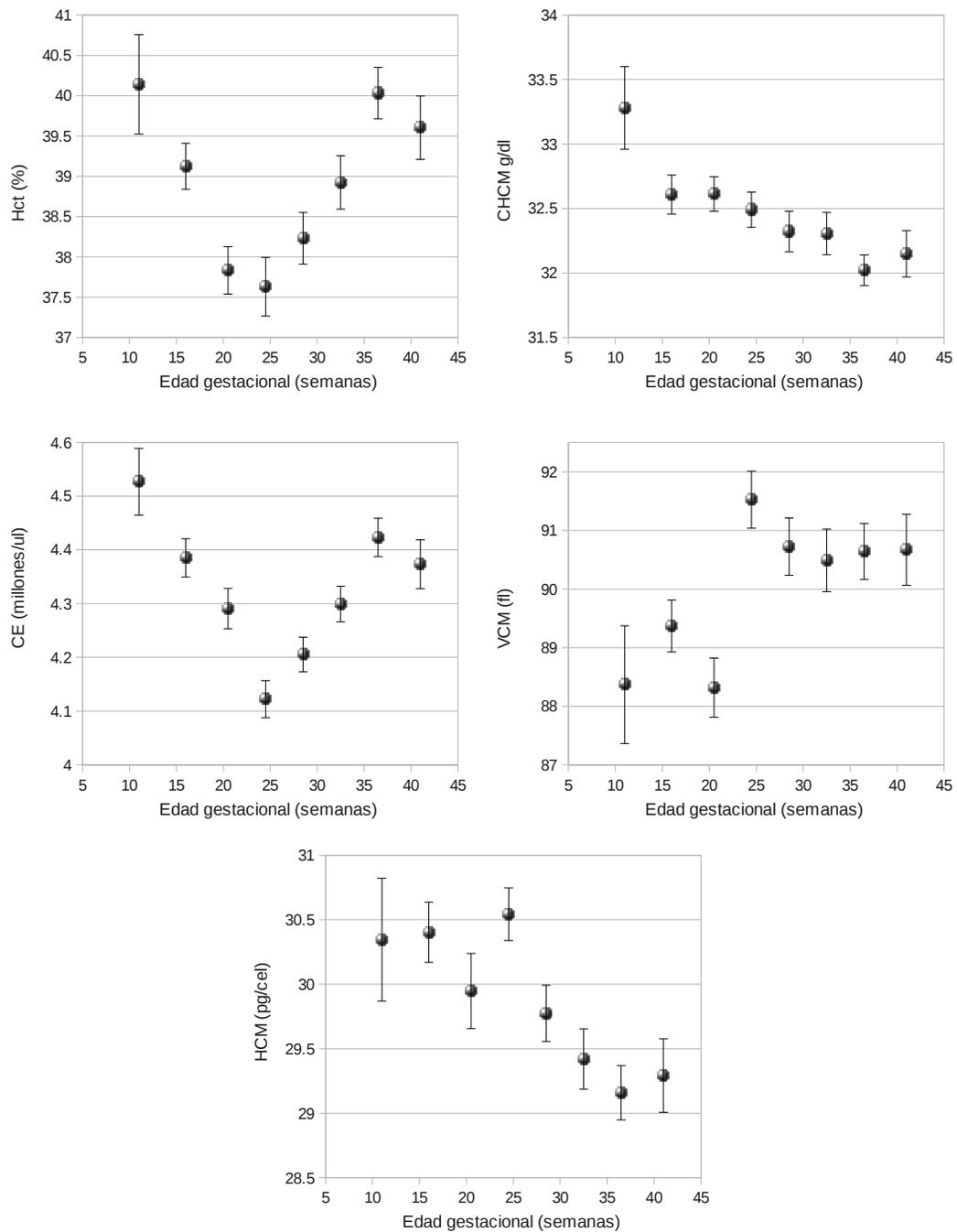


Figura 3. Valores medios y error estándar de los parámetros hematológicos por grupo de edad gestacional.

Hct: hematocrito, CE: cuenta eritrocitaria, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

primeros tres grupos de edad gestacional (9 a 22 semanas), siempre por debajo de los 90 fl, después de la mitad del embarazo aumenta y se mantiene por arriba de ese valor. El comportamiento de HCM varía en la primera mitad del embarazo (9 a 22 semanas), pero después disminuye gradualmente, mientras que CHCM disminuye a lo largo del embarazo; estos dos últimos parámetros tienen un leve aumento para el último grupo de edad gestacional (39 a 42 semanas).

Al tratar de establecer la definición de umbrales con base en los problemas presentados en el embarazo y al nacimiento, no se logró observar una definición precisa por curvas ROC, posiblemente debido a que la población evaluada fue de bajo a mediano riesgo. En el apéndice A se presentan los resultados de esta evaluación. Por estas razones, los umbrales que se utilizaron para la definición de niveles de Hb materno en el embarazo estuvieron basados en los percentiles 5 y 95 a lo largo del embarazo de la muestra estudiada en este estudio.

5.5 Discusión

Al comparar el comportamiento de la concentración de Hb materna en función de la edad gestacional con la reportada para otras poblaciones, después de adecuarlas para la altitud de la Ciudad de México, se encontró que al inicio del embarazo las concentraciones de Hb del grupo estudiado son similares a las de otras poblaciones con suplemento de hierro. Sin embargo, conforme transcurre el embarazo, los valores de Hb maternos durante el tercer trimestre no presentaron un

incremento como el descrito para estas poblaciones, sino que fueron similares a los valores obtenidos para una población sin suplemento de hierro.

El hecho de que los datos de nuestra población en el tercer trimestre sean más parecidos a los de la población sin suplemento de hierro sugiere que la deficiencia de hierro es la causa de la desviación con respecto a las curvas con suplemento. El análisis realizado por Casanueva y Cols. [34] también aporta evidencias de que la anemia observada en mujeres mexicanas durante el embarazo es debida principalmente a deficiencia de hierro.

Al comparar la tendencia de cambio a lo largo del embarazo de otros parámetros hematológicos de nuestra población con los reportados por Milman y Cols. [79] con y sin suplemento de hierro se observan comportamientos similares para Hct y CE. Sin embargo, VCM, HCM y CHCM difieren del observado en la población con suplemento de hierro. Así, mientras que los valores reportados por Milman con suplemento de hierro se mantienen constantes a lo largo del embarazo, el VCM y HCM del presente estudio cambian desde las semanas 22 ó 26 hasta el final del embarazo, y la CHCM disminuye progresivamente prácticamente a lo largo de todo el embarazo (Figura 3). Es notorio en particular que el VCM presentó un aumento después de la semana 22 que tampoco resulta consistente con la tendencia presentada por Milman y Cols. [79] para mujeres embarazadas sin suplemento de hierro en quienes VCM disminuyó junto con la CHCM. Al parecer, en nuestra población también se observa un menor contenido de Hb durante el tercer trimestre (baja concentración de Hb, CHCM y HCM), pero el VCM aparentemente se conserva

dentro de valores normales. Así, del comportamiento de los valores hematológicos no es claro que los niveles de Hb bajos durante el tercer trimestre sean explicables únicamente por deficiencia de hierro.

Los niveles de Hb que se encontraron en nuestra población para los dos primeros trimestres, donde el riesgo de complicaciones durante el embarazo es mayor [10], fueron similares a los reportados para poblaciones con suplemento de hierro, posiblemente porque la demanda de hierro en estas etapas no es tan alta como en el tercer trimestre [81]. Al respecto, es importante considerar que los niveles bajos de hierro materno en el tercer trimestre también se han visto asociados con anemia neonatal o de la infancia temprana [82]. No obstante que nuestra población no presentó problemas neonatales, será importante evaluar el bienestar materno durante y después del nacimiento, ya que éste ha sido poco considerado y la condición de anemia materna moderada podría significar mayor riesgo para la madre en factores como el tiempo de recuperación materna, la incidencia de depresión posparto, o la presencia de ajustes en la regulación autonómica cardiovascular para compensar la reducción relativa de Hb, aunado a dificultades para el cuidado del recién nacido.

La prevalencia de anemia en la muestra estudiada fue baja al inicio del embarazo y aumentó en la segunda mitad del mismo; mientras que la prevalencia de valores altos, que también constituye un riesgo en el embarazo, fue baja para todas las edades gestacionales. Usando el umbral de 11 g/dl, sugerido para la identificación de anemia moderada [80,83], la prevalencia en el tercer trimestre fue

de 5.5%, pero considerando el umbral sugerido por la CDC [8] y corregido por altitud, 12 g/dl, la prevalencia alcanza el 20.3%.

Si se asume que las pacientes estudiadas cumplieron con el esquema de suplemento de hierro como fue prescrito, el comportamiento esperado en la concentración de Hb durante el tercer trimestre del embarazo debería haber sido similar al reportado para poblaciones con este suplemento [8,79]. Sin embargo, los valores de Hb en nuestra población durante el tercer trimestre ya no alcanzaron niveles similares a los del primer trimestre; se mantuvieron a un nivel parecido al de poblaciones sin suplemento de hierro. Los factores que se considera podrían estar relacionados con este comportamiento son la altitud de residencia, involucrando cambios en la tasa de incremento del volumen plasmático o en los requerimientos para la síntesis de Hb, factores étnicos o bien, factores alimenticios que limiten la biodisponibilidad de hierro. Sería necesario realizar estudios prospectivos específicos para delimitar la significancia de cada uno de estos factores.

Los CDC proponen correcciones por altitud en los niveles de Hb a partir de datos de niños residentes a altitud [8]; sin embargo, dichas correcciones podrían variar dependiendo de los requerimientos de oxígeno y, consecuentemente, no ser las mismas para niños que para mujeres embarazadas. Cohen y Hass [30] proponen una ecuación para corregir las concentraciones de Hb por altitud para mujeres en edad reproductiva, pero para el embarazo sólo sugieren una reducción para el segundo y tercer trimestres de 1 g/dl por hemodilución, aunque reconocen que el comportamiento de esa hemodilución a altitud no está descrito. La ampliación del

volumen plasmático durante el embarazo podría no ser similar a altitud media que al nivel del mar, lo que produciría curvas de concentración de Hb distintas. Gonzales y Cols. [80] por su parte, proponen 11 g/dl y 13 g/dl como umbrales de concentración de Hb basados en problemas al nacimiento, utilizando conjuntamente resultados obtenidos en poblaciones residentes a distintas altitudes.

En los datos presentados por Gonzales y Cols. [80] para poblaciones de mujeres embarazadas residentes desde 150 msnm y hasta altitudes superiores a los 3,000 msnm (Figura 5) es notoria la ausencia de incremento en la concentración de Hb en el tercer trimestre, como sucedió para la población mexicana estudiada. Cabe mencionar que Gonzales y Cols. no reportan si sus poblaciones recibían o no suplemento de hierro, mientras que a la nuestra sí le fue prescrito. Un comportamiento similar también es observado en una población de Tanzania residente a altitudes entre 1,300 y 2,200 msnm [84], donde si bien existe un ligero aumento en la concentración de Hb hacia el final del embarazo, éste no llega a los valores que se tenían al inicio (12.3 g/dl y 13.2 g/dl, respectivamente). Nuevamente, no se indica si la población bajo estudio recibía suplemento de hierro.

También en residentes al nivel del mar se han reportado diferencias en la incidencia de anemia durante el embarazo dependientes del origen étnico para una clasificación de poblaciones, sin un efecto claro sobre los resultados adversos directos en el embarazo [11]. En un estudio [85] realizado en mujeres con ascendencia andina y europea residentes a altitud (~3,500 msnm), los autores reportaron que los niveles de Hb disminuyeron en el segundo y tercer trimestre de

forma similar en ambos grupos, si bien la forma de contender con la hipoxia varió, siendo más eficiente en la población andina. Aunque estos autores no mencionaron el aporte de hierro suplementario, es de notar que no hubo diferencias en los niveles de Hb materna entre la semana 20 y la semana 36 del embarazo; es decir, aparentemente los niveles de Hb en la semana 36 no regresaron a los valores iniciales para ninguna de las dos poblaciones.

A fin de lograr un conocimiento más certero sobre el comportamiento de los niveles de Hb materna a lo largo del embarazo, cabe señalar algunas limitaciones del presente trabajo.

- 1) Aunque el estudio se realizó en un único centro de salud y en mujeres mestizas con características socioeconómicas particulares, se considera que éstas corresponden a una población abierta representativa de la población de la Ciudad de México. En apoyo a esta consideración, en este estudio, los percentiles 5 y 95 de las concentraciones de Hb del primer trimestre se encontraron dentro de los percentiles correspondientes reportados para una población de más de 17,000 mujeres en edad reproductiva, no embarazadas, residentes de la Ciudad de México [86].
- 2) No se contó con información segura sobre el apego al régimen suplementario con hierro prescrito; no obstante, de acuerdo con los estándares del centro de salud, durante cada cita del seguimiento clínico de las pacientes se les recordaba e insistía sobre la ingesta adecuada de vitaminas y hierro.
- 3) El tamaño de la muestra para algunos grupos de edad gestacional fue pequeño, lo que comprometería las inferencias en la comparación con la población

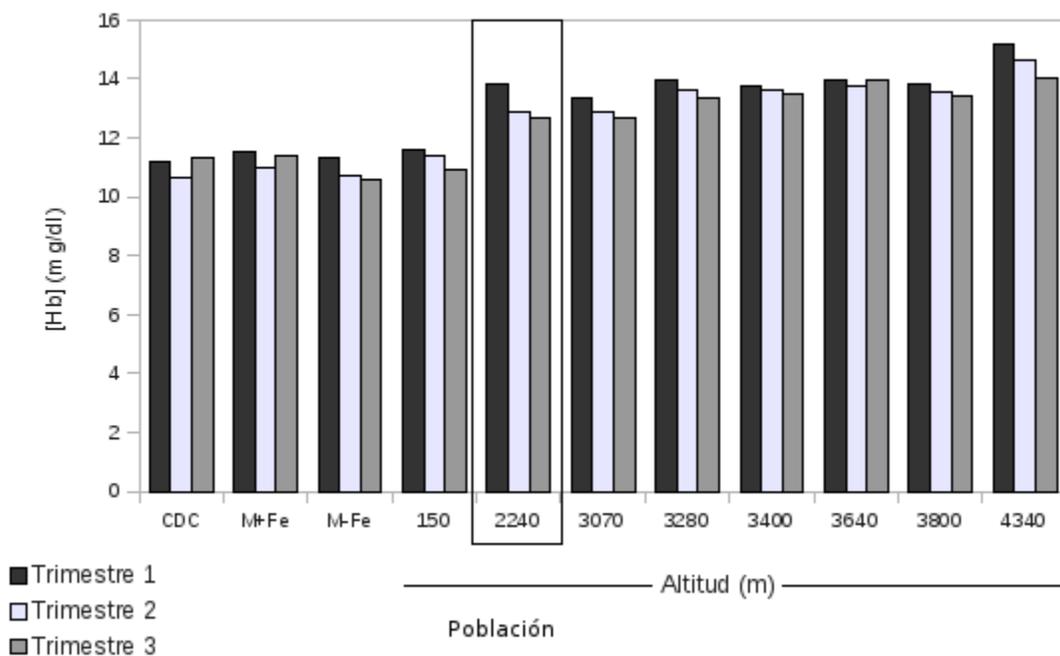


Figura 5. Concentraciones de hemoglobina por trimestre [Hb], reportadas en la literatura para diferentes poblaciones y la del presente trabajo (rectángulo), sin correcciones por altitud.

Los cuatro primeros conjuntos de barras corresponden a estudios a nivel del mar: CDC[8]; Milman y Cols. [79] con (M+Fe) y sin (M-Fe) hierro suplementario; y mujeres del Perú a 150 msnm [80]. Los restantes conjuntos de barras corresponden a estudios en la altitud. Con excepción de la población a 2,240 msnm que corresponde al presente trabajo en la altitud media, las demás son poblaciones residentes a altitudes del Perú reportadas por Gonzales y Cols.[80].

sin suplemento de hierro; a pesar de esto, las diferencias con la población con suplemento de hierro fueron altamente significativas ($p < 0.01$) en el tercer trimestre.

4) Dado el carácter retrospectivo y transversal del estudio, no se contó con los niveles de Hb antes del embarazo ni con cuantificaciones de niveles férricos en suero u otras mediciones que permitieran evaluar la síntesis de Hb. Sería recomendable realizar un extenso estudio prospectivo que cuente con determinaciones en la misma

mujer a distintas edades gestacionales, en población mestiza y residente a altitud media, en el que se agregara la evaluación de indicadores del estado férrico materno para corroborar la deficiencia de este elemento como causa posible del incremento reducido en las concentraciones de Hb al final del embarazo.

En conclusión, los resultados del actual trabajo sugieren que los valores de concentración de Hb materna a lo largo del embarazo sin complicaciones, en una población residente a altitud media y con suplemento de hierro, siguen un comportamiento parecido al reportado para otras poblaciones que no lo recibieron. Así, los umbrales propuestos por los CDC para la definición de niveles adecuados de Hb basados en curvas de normalidad podrían ser adecuados únicamente para los dos primeros trimestres del embarazo en la Ciudad de México, una vez que se realiza la corrección por altitud. Sin embargo, para el tercer trimestre del embarazo los valores de nuestra población de bajo y mediano riesgo indican una disminución en los niveles de Hb que no parece reflejar el impacto del suplemento de hierro prescrito y cuyas causas deberán ser exploradas.

6. Estudio II. Concentración de Hb materna y regulación autonómica cardiovascular en el embarazo

6.1 Resumen

Para evaluar la relación entre la concentración de Hb de mujeres embarazadas con sus índices de regulación autonómica cardiovascular y las fetales, la muestra consistió en 10 mujeres no embarazadas, jóvenes, sanas y 100 mujeres con embarazos de bajo a mediano riesgo, en diferentes edades gestacionales que firmaron consentimiento informado. Con las mujeres en la posición semirrecumbente, se obtuvieron registros de 10 min de electrocardiografía abdominal, de presión arterial continua no invasiva por pletismografía en dedo de mano y de saturación de oxígeno. Se obtuvo una muestra de sangre venosa para determinar la fórmula roja. Utilizando los valores medios determinados en el Estudio I se calculó la desviación del valor de Hb esperado de cada sujeto; también se calculó el contenido de oxígeno arterial. De los registros de electrocardiografía y presión arterial se obtuvieron variables las cardiovasculares maternas medias, así como los índices de variabilidad cardiovascular temporales y espectrales, incluyendo las relaciones de potencias de baja frecuencia del periodo cardiaco y de las presiones arteriales con el de alta frecuencia del periodo cardiaco y las sensibilidades del barorreflejo (para la presión sistólica y diastólica). En los registros donde fue posible, también se obtuvo el periodo cardiaco fetal. Utilizando el componente de alta frecuencia del periodo

cardíaco como índice vagal y los de baja frecuencia de las presiones arteriales como índices simpáticos, se generó un espacio autonómico cardiovascular con el índice parasimpático como eje Y y el índice simpático como eje X. Los datos fueron estandarizados utilizando como referencia los datos autonómicos de mujeres fuera de la condición de embarazo, con Hb normal.

Se evaluó la correlación lineal de las variables hemodinámicas y los índices de variabilidad cardiovascular con los índices hematológicos, considerando la edad gestacional como covariable. Se obtuvieron correlaciones bajas pero significativas ($p < 0.05$) entre el hematocrito y las presiones arteriales, así como entre el C_{aO_2} y las relaciones de los componentes espectrales de baja frecuencia, tanto para el periodo cardíaco como para las presiones arteriales, con el componente de alta frecuencia del periodo cardíaco. No se observaron correlaciones con el periodo cardíaco fetal ($p > 0.05$). Para el rango de concentraciones de Hb y demás variables hematológicas observadas, si bien se observa un efecto sobre indicadores autonómicos maternos y variables cardiovasculares, los efectos parecen limitados, principalmente para el caso fetal. Sólo se observó un efecto sobre los índices de relación de los componentes de baja frecuencia con el de alta frecuencia del periodo cardíaco, mismo que es apreciable en los espacios autonómicos donde la interacción simpático vasomotora-parasimpático cardíaca presentó comportamientos específicos de acuerdo con el nivel de Hb.

6.2 Introducción

La concentración de Hb normalmente disminuye durante el embarazo. Las alteraciones a estos cambios esperados han sido asociadas con problemas para la madre como y el feto [9-13]. Estas alteraciones pueden producir cambios adicionales que requieran de una nueva adecuación en los mecanismos de regulación cardiovascular para lograr, bajo las nuevas condiciones, un estado apropiado.

Fuera de la condición de embarazo, la concentración de Hb también ha sido relacionada con cambios en el comportamiento autonómico [53-55]. Se ha sugerido que estos cambios están relacionados con el quimiorreflejo [54], por lo que la relación se establecería a través del contenido de oxígeno. Por otra parte, la concentración de Hb y el Hct están directamente ligados. Se considera que el hematocrito es un componente esencial de la viscosidad sanguínea [87], misma que afecta la circulación de la sangre, pudiendo de esa manera afectar las variables hemodinámicas y posiblemente su regulación por el sistema nervioso autónomo.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la concentración de Hb de mujeres embarazadas de la población de la Ciudad de México con sus variables cardiovasculares e índices de regulación autonómica cardiovascular, así como el efecto de la concentración de Hb materna sobre índices de regulación autonómica fetal. Se planteó la hipótesis de que la concentración de Hb, a través del C_aO_2 y del Hct, se relaciona con las variables cardiovasculares y los índices autonómicos generando un incremento en la modulación simpática para concentraciones de Hb alterados, mientras que estos efectos están limitados en el caso fetal.

6.3 Metodología

6.3.1 Sujetos

Se estudiaron 100 mujeres embarazadas que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: sujetos en el primero, segundo o tercer trimestre del embarazo, fuera de trabajo de parto o con amenaza de aborto; embarazos de mediano a bajo riesgo según los criterios de la escala Previgen II (Evaluación inicial de riesgo perinatal, Apéndice B); embarazo único; residentes de la Ciudad de México por al menos los 2 años más recientes. Los criterios de exclusión que se emplearon fueron los siguientes: condiciones hematopatológicas previas al embarazo; enfermedades autonómicas o cardiovasculares; historia de abuso de sustancias tóxicas, incluyendo cigarro, café y alcohol; medicación que alterara los mecanismos autonómicos o cardíacos; infecciones; sangrado; imposibilidad en la obtención o procesamiento de los registros de señales fisiológicas.

Para incorporar a las voluntarias en el estudio, se les proporcionó la información del mismo y se solicitó su consentimiento informado (ver Apéndice C). En todos los casos se mantuvo a las mujeres dentro de los programas de suministro de suplementos de hierro, ácido fólico y/o polivitamínicos que se prescriben dentro del seguimiento profiláctico general del embarazo.

Adicionalmente, como control se evaluaron diez mujeres en edad reproductiva, fuera de la condición de embarazo, residentes de la Ciudad de México por al menos dos años, y se consideraron los mismos criterios de exclusión que para las mujeres embarazadas.

Al momento del estudio se recabó la información clínica de la paciente, incluyendo edad, estatura, peso anterior al embarazo, fecha de última menstruación, peso al momento del estudio y edad gestacional; posteriormente, con respecto a las características del neonato y sobre el proceso al nacimiento, se obtuvo información del producto como peso y talla, semanas de gestación, índices APGAR 1-5, edad por Capurro, concentración de Hb neonatal (dentro de las primeras 24h), complicaciones al nacimiento o posibles complicaciones presentadas durante el embarazo. Del grupo de mujeres no embarazadas sólo se recabó la información de edad, estatura, peso al momento de estudio y fecha de última menstruación.

6.3.2 Procedimientos

El estudio realizado fue observacional, transversal y comparativo. Se obtuvieron registros que se describen más adelante en 100 mujeres voluntarias en todos los rangos de edad gestacional, entre las 9:00 y 12:00 am en un local bien iluminado, procurando mantener las condiciones de temperatura confortables. La voluntaria se colocó en posición semirrecumbente a un ángulo de 45° para evitar o disminuir la compresión aortocaval, principalmente en mujeres durante el tercer trimestre del embarazo. Una vez que las señales se estabilizaron (sin cambios observables en las tendencias de la frecuencia cardiaca o la presión arterial), se realizó el registro digital por un periodo de 10 minutos. Durante la adquisición se verificó por medio de la señal de pulso arterial en el pie que no existiera oclusión venosa. Después del registro se obtuvo una muestra sanguínea venosa de la paciente para la determinación de los parámetros hematológicos.

6.3.3 Registro de señales

Se registraron cinco señales por un intervalo de diez minutos: dos canales del electrocardiograma abdominal, la presión arterial continua no invasiva por fotopleletismografía en dedo de mano, la oximetría y el pulso arterial en un dedo del pie. El electrocardiograma abdominal se obtuvo colocando tres electrodos en el vientre materno y verificando en un monitor que la señal electrocardiográfica materna (para todos los casos) y fetal (para embarazos en segundo y tercer trimestre, cuando fuera posible) fueran discernibles. Para la obtención de los electrocardiogramas abdominales se utilizaron dos amplificadores bioeléctricos (AB621G, Nihon Kohden, Japón). La señal de presión no invasiva se midió utilizando el sistema Finapres (20300, Ohmeda Drive, EUA) para registro continuo de la presión arterial indirecta, colocando un sensor de tamaño adecuado en el dedo medio de la mano izquierda de la paciente y asegurándose que la ubicación de la mano fuera consistente con la altura del corazón. Para corroborar la calibración del sistema Finapres, también se obtuvo la presión arterial indirecta y discontinua al inicio, a la mitad y al final del registro mediante un esfigomanómetro digital oscilométrico (HEM-711AC Omron, EUA) colocado en el brazo opuesto al sistema Finapres. Para las señales de pulso arterial y de oximetría de pulso se colocó el transductor del monitor de signos vitales (504-US Criticare Systems Inc, EUA) en un dedo del pie izquierdo. Asimismo se obtuvieron mediciones de oximetría de pulso al inicio, a la mitad y al final de cada registro con un sistema portátil (Onix 9500, Nonin Medical Inc, EUA) previamente validado para mediciones en residentes de la Ciudad de México [88]. Todas las

señales se digitalizaron con el sistema de adquisición de señales (MP100, Biopac Systems Inc, EUA) a una frecuencia de muestreo de 500 Hz y se almacenaron para su procesamiento fuera de línea.

6.3.4 Parámetros hematológicos

Se recolectó una muestra de sangre por punción venosa, con estasis mínima. La sangre se colectó en tubos de vidrio heparinizados para realizar una biometría hemática. Este estudio lo efectuó el laboratorio clínico del CIMIGen siguiendo procedimientos estándar; siempre fue realizado por el mismo técnico en un sistema de análisis hematológico automático (Celly 70, Biocode Hycel, Austria). En particular, se registró la fórmula roja: la cuenta eritrocitaria (CE), la concentración de Hb, el hematocrito (Hct), el volumen globular medio (VGM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Se calculó la desviación de la concentración de Hb de la medida obtenida en el Estudio I por edad gestacional (DHb).

A partir de la concentración de Hb y de la saturación de oxígeno al momento del registro se estimó el contenido arterial de oxígeno (C_{aO_2}) como [89]:

$$C_{aO_2} = Hb * SO_2 * 1.31 / 100 \text{ ml/dl.}$$

6.3.5 Procesamiento

6.3.5.1 Obtención de las series de tiempo

A partir de los registros electrocardiográficos abdominales, se determinaron los periodos cardiacos maternos y fetales latido a latido. Para la obtención de estos periodos se construyeron programas específicos de detección de los complejos QRS

maternos y del fetales [90,91]. Los periodos cardiacos correspondientes se definieron como los intervalos de tiempo entre los valores máximos de ondas R consecutivas.

La señal de presión continua no invasiva materna se calibró para cada participante utilizando las mediciones realizadas en el brazo derecho. De la señal de presión se obtuvieron las presiones sistólica y diastólica, latido a latido. Siempre que fue necesario, las series de tiempo para el periodo cardiaco y para la presión arterial continua se editaron manualmente para eliminar artefactos o latidos prematuros.

De las series de periodos cardiacos y de presiones arteriales se calcularon los índices autonómicos lineales temporales y espectrales (Tabla II). No se asumió estacionariedad por lo que se obtuvieron los índices variantes en el tiempo y se utilizaron como medidas globales de cada secuencia a las medianas determinadas a lo largo del registro.

6.3.5.2 Índices temporales

Se obtuvieron los valores medios del periodo cardiaco (M_{RR}), de la presión arterial sistólica (M_{PS}) y de la presión diastólica (M_{PD}). Adicionalmente, como índices de variabilidad cardiovascular en el dominio del tiempo, se utilizó la desviación estándar del periodo cardiaco (DE_{RR}), de la presión sistólica (DE_{PS}) y diastólica (DE_{PD}), así como la raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del periodo cardiaco (RMSSD), utilizando promediadores móviles (método no estacionario).

Para los casos donde los complejos QRS del electrocardiograma fetal fueron observables por lo menos durante un minuto, se obtuvo el periodo cardiaco promedio.

Tabla II. Índices de variabilidad cardiovascular temporales y espectrales.

Periodo cardiaco	Presión sistólica	Presión diastólica	Definición
Temporales			
M_{RR}	M_{PS}	M_{PD}	Media
DE_{RR}	DE_{PS}	DE_{PD}	Desviación estándar
$RMSSD$			Raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del periodo cardiaco
Espectrales			
B_{RR}	B_{PS}	B_{PD}	Potencia espectral del componente de baja frecuencia (0.03-0.15 Hz)
A_{RR}			Potencia espectral del componente de alta frecuencia (0.15-1.00 Hz)
T_{RR}	T_{PS}	T_{PD}	Potencia total (0.03-1.0 Hz)
B_{RR}/A_{RR}	B_{PS}/A_{RR}	B_{PD}/A_{RR}	Relación de potencias: baja frecuencia de la variable respectiva y alta frecuencia del periodo cardiaco
fB_{RR}	fB_{PS}	fB_{PD}	Frecuencia central del componente de baja frecuencia
fA_{RR}			Frecuencia central del componente de alta frecuencia
	SBR_{PS}	SBR_{PD}	Sensibilidad del barorreflejo por α

6.3.5.3 Índices espectrales

Se eliminaron las medias estimadas (tendencia variable) a la serie de periodo cardiaco y de presiones sistólica y diastólica; se interpolaron los datos para obtener series equiespaciadas a 4Hz. Para el caso de los índices espectrales, las densidades de potencia se obtuvieron por modelado autorregresivo con coeficientes y varianza del ruido de entrada variantes en el tiempo. La estimación de los modelos se realizó mediante filtrado adaptable con el algoritmo de mínimos cuadrados recurrentes (RLS-“recursive least squares”) [92]. A partir del modelo autorregresivo variante en el

tiempo se determinó la densidad de potencia espectral variante en el tiempo. De esas series se calcularon los componentes espectrales (potencia y frecuencia central) de baja (0.04-0.15 Hz) y alta frecuencia (0.15-1Hz), así como la potencia total. El procedimiento para el cálculo de potencias y frecuencias centrales permitió generar los índices de variabilidad del periodo cardiaco y de la presión arterial sistólica y diastólica que se muestran y definen en la Tabla II. Se calcularon las relaciones de potencia de baja frecuencia de cada variable cardiovascular, con la del componente de alta frecuencia del periodo cardiaco (B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} , B_{PD}/A_{RR}). Así mismo, se cálculo la sensibilidad del barorreflejo como la raíz cuadrada de la relación entre las potencias en la banda de baja frecuencia del periodo cardiaco y de la presión arterial diastólica o sistólica [42] (SBR_{PD} , SPB_{PS}).

6.3.5.4 Espacio autonómico cardiovascular

Los valores de los componentes de alta frecuencia del periodo cardiaco y de baja frecuencia de la presión arterial (sistólica y diastólica) se consideraron como índice parasimpático e índices simpáticos cardiovasculares, respectivamente. El logaritmo de estos valores se estandarizó utilizando la media y desviación estándar de los índices de sujetos fuera del embarazo o grupo control, quienes presentaban concentraciones de Hb dentro de valores medios (entre percentil 5 y 95), de acuerdo a valores reportados en [86]. Se obtuvieron las medias para el grupo control (grupo C) y para cada trimestre del embarazo (grupos T1, T2 y T3) en las condiciones bajo estudio: Hb baja (Hb_B), normal (Hb_N) y alta (Hb_A). La definición de estos grupos durante el embarazo se realizó utilizando los umbrales definidos en el Estudio I de la

tesis, considerando la edad gestacional. Para evaluar las formas de interacción entre las ramas autonómicas parasimpática y simpática, se generaron dos espacios autonómicos cardiovasculares, uno utilizando como parámetro simpático al índice derivado de la presión sistólica y el otro, al usar el derivado de la presión diastólica.

6.3.6 Estadística

En todos los casos se probó la normalidad de los índices bajo estudio, por el método de Anderson. En los casos necesarios se utilizó el logaritmo de los datos o se trabajó con estadística no paramétrica. Para todas las comparaciones estadísticas, los niveles de significado estadístico empleados fueron para una probabilidad de $p < 0.05$.

Se realizó un análisis de correlación entre las variables cardiovasculares y los índices autonómicos maternos con las medidas hematológicas Hb, Hct, DHb y C_aO_2 , considerando como cofactor a la edad gestacional siempre que esto fuera necesario. El mismo procedimiento se siguió con el periodo cardiaco fetal para los registros donde los complejos QRS fetales fueron observables.

6.4 Resultados

De las mujeres participantes en el presente estudio, 10 se encontraban fuera de la condición de embarazo, 14 en el primer trimestre de embarazo, 43 en el segundo y 43 en el tercero. Sin embargo, hubo que descartar la información de diez por presentar arritmias o problemas con las señales de presión arterial no invasiva que no permitieron el procesamiento de las mismas. Las características generales de

los sujetos que finalmente conformaron la muestra se presentan en la Tabla III. No se encontraron diferencias significativas de las características maternas generales entre los grupos de edad gestacional ni con el grupo control ($p>0.05$). Sólo 41 casos fetales fueron observables, 19 de segundo trimestre y 22 de tercer trimestre.

Tabla III. Media y desviación estándar de las características generales de las mujeres estudiadas.

	C	T1	T2	T3	p
n	9	13	41	37	
Edad (años)	24.4 3.9	27.5 4.9	27.0 6.4	27.8 6.5	0.47
PAG (Kg)	58.6 2.9	58.4 9.1	60.9 12.4	58.3 9.6	0.80
IMC (kg/cm ²)	24.5 1.4	23.6 3.0	25.0 5.1	24.1 3.4	0.92
Edad gestacional (semanas)	NA	10.5 3.3	20.7 3.8	34.3 3.6	<0.001

C: control; T1, T2, T3: Trimestre de embarazo 1, 2 y 3 respectivamente; PAG: Peso anterior a la gestación; IMC: Índice de masa corporal previo al embarazo, p: probabilidad resultante de la comparación entre los grupos de edad gestacional y el control por la prueba de Kruskal-Wallis; NA: no aplica

Por su parte, los datos hematológicos obtenidos se muestran en la Tabla IV. Se observaron disminuciones progresivas de la Hb, el Hct, la CE y el VCM entre el control y conforme el trimestre de gestación fue aumentando. Entre los trimestres 2 y 3 no hubo diferencias significativas para ninguna de las variables hematológicas. En la misma tabla se presentan los valores de saturación de oxígeno promedio y de contenido de oxígeno.

Tabla IV. Media y desviación estándar de las características hematológicas de las mujeres estudiadas.

	C	T1	T2	T3	p
n	9	13	41	37	
Hb (g/dl)	15.1 0.8	14.0 0.9	12.9 0.9	12.9 1.1	<0.001
			Diferencias: C:T2,T3; T1:T2,T3		
Hct (%)	45.7 2.2	42.6 2.8	39.3 2.3	39.2 2.8	<0.001
			Diferencias: C:T1,T2,T3; T1:T2,T3		
CE (millones/ μ l)	5.1 0.2	4.7 0.3	4.4 0.3	4.4 0.3	<0.001
			Diferencias: C:T1,T2,T3; T1:T2,T3		
VCM (fl)	89.9 0.6	89.3 1.2	88.0 4.1	88.2 1.1	<0.001
			Diferencias: C:T2,T3; T1:T3		
HCM (pg/cel)	29.7 0.9	29.5 1.1	29.3 2.0	29.4 1.4	0.99
CHCM (g/dl)	32.6 1.0	32.5 1.1	32.7 1.8	32.5 1.3	0.95
DHb (g/dl)	1.31 0.67	0.30 0.90	0.02 0.98	0.19 1.1	0.10
SaO ₂ (%)	94.1 0.7	95.3 1.1	94.8 1.3	94.2 1.4	0.029
			Diferencias: T1:C,T3		
C _a O ₂ (ml/dl)	19.3 1.0	18.1 1.2	16.7 1.3	16.5 1.4	<0.001
			Diferencias: C:T2,T3; T1:T2,T3		

C: control; T1, T2, T3: Trimestre de embarazo 1, 2 y 3 respectivamente; Valores medios y desviación estándar de los parámetros hematológicos y los derivados de ellos por grupo de edad gestacional. Hct: hematocrito, CE: cuenta eritrocitaria, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, DHb: desviación del valor de hemoglobina del valor medio para la edad gestacional, SaO₂: saturación arterial de oxígeno, C_aO₂: contenido arterial de oxígeno, p: probabilidad resultante de la comparación entre los grupos de edad gestacional y el control por la prueba de Kruskal-Wallis.

De acuerdo con los umbrales calculados en el Estudio I, se definieron los grupos de Hb baja Hb_B, normal Hb_N y alta Hb_A. En la Tabla V se muestra el número y la porcentaje de casos de cada grupo para los controles y en cada trimestre de embarazo. En general, el número de casos por nivel de Hb está desbalanceado, principalmente para Hb_B donde el número de casos para Control es cero y para el primer trimestre es muy bajo.

En el Estudio IV se presentan los valores medios y desviaciones estándar de la muestra para las variables cardiovasculares y los índices autonómicos cardiovasculares así como las correlaciones obtenidas entre las medidas cardiovasculares, autonómicas y hematológicas con la edad gestacional.

Tabla V. Número total de mujeres estudiadas en cada grupo y número de casos y porcentaje de los tres niveles de hemoglobina

Condición	C	T1	T2	T3
n total	9	13	41	37
Hb _B	0 0.0 %	2 15.4 %	9 22.0%	9 24.3%
Hb _N	6 66.6%	8 61.5%	24 58.5%	14 37.8%
Hb _A	3 33.3%	3 23.1%	8 19.5%	14 37.8%

Hb_B, Hb_N, Hb_A Hemoglobina baja, normal y alta respectivamente. C: control; T1, T2, T3: Trimestre de embarazo 1, 2 y 3 respectivamente.

Los coeficientes de correlación de Pearson corregidos por edad gestacional entre la Hb, la DHb, el Hct y el C_aO₂ con las variables cardiovasculares y los índices temporales de variabilidad cardiovascular se muestran en la Tabla VI. Sólo las

correlaciones con los valores medios tanto de la presión sistólica como diastólica presentaron correlaciones positivas significativas con los parámetros hematológicos. En general, los valores de correlaciones son bajos, siendo el valor más alto el obtenido entre el valor medio de la presión diastólica y el hematocrito. En la misma tabla se presentan las correlaciones de los parámetros hematológicos maternos con el periodo cardiaco fetal para casos (41) en los que se pudo evaluar; no se encontró una correlación significativa con ningún parámetro ($p > 0.6$).

Tabla VI. Coeficientes de correlación de Pearson entre los parámetros hematológicos maternos con las variables cardiovasculares maternas y fetales así como con los índices temporales de variabilidad cardiovascular maternos

	Hb	DHb	Hct	C _a O ₂
Ln M _{RR}	0.061	0.010	-0.008	0.089
M _{PS}	0.297**	0.302**	0.305**	0.299**
M _{PD}	0.422***	0.374***	0.436***	0.378***
Ln RMSSD	0.131	0.105	0.037	0.152
Ln DE _{RR}	0.103	0.071	0.032	0.129
DE _{PS}	0.136	0.134	0.103	0.152
DE _{PD}	0.045	0.051	-0.005	0.058
M _{RR} fetal	0.064	0.077	0.083	0.004

Siempre que fue necesario, los datos se corrigieron por edad gestacional. Subíndices: RR periodo cardiaco, PS presión sistólica, PD presión diastólica; M: valor medio, DE: desviación estándar; RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del periodo cardiaco; Hb: concentración de hemoglobina, DHb: desviación del valor normal de hemoglobina por edad gestacional, Hct: hematocrito, C_aO₂: contenido arterial de oxígeno. **0.001 < p < 0.01, *** p < 0.001

En la Tabla VII se muestran las correlaciones para los índices de variabilidad espectrales del periodo cardiaco y de las presiones arteriales, respectivamente, con las variables hematológicas, también corregidas por edad gestacional. Si bien los índices espectrales individuales no mostraron correlaciones significativas, las

relaciones de los componentes de baja frecuencia tanto del periodo cardiaco como de las presiones arteriales con el componente de alta frecuencia del periodo cardiaco presentaron correlaciones marginales ($p < 0.05$) con los índices hematológicos. Estas correlaciones fueron negativas y, aunque significativas, de valores bajos.

Tabla VII. Coeficientes de correlación entre los parámetros hematológicos con los índices espectrales de variabilidad cardiovascular maternos

	Hb	DHb	Hct	C _{aO₂}
Ln B _{RR}	0.006	-0.022	-0.032	0.025
Ln A _{RR}	0.161	0.142	0.064	0.184 [†]
Ln T _{RR}	0.105	0.075	0.021	0.130
Ln B _{RR} /A _{RR}	-0.190 [†]	-0.190 [†]	-0.106	-0.202 [†]
Ln B _{PS}	-0.071	-0.066	-0.094	-0.075
Ln T _{PS}	0.015	-0.011	-0.007	0.028
Ln B _{PS} /A _{RR}	-0.178 [†]	-0.159	-0.109	-0.199 [†]
Ln SBR _{PS}	0.078	0.039	0.065	0.097
Ln B _{PD}	-0.028	-0.011	-0.033	-0.008
Ln T _{PD}	0.053	0.019	0.043	0.086
Ln B _{PD} /A _{RR}	-0.175 [†]	-0.147	-0.081	-0.187 [†]
Ln SBR _{PD}	0.068	0.049	0.077	0.047

Siempre que fue necesario, los datos se corrigieron por edad gestacional. Subíndices: RR periodo cardiaco, PS presión sistólica, PD presión diastólica; B: potencia de baja frecuencia, A: potencia de alta frecuencia; T: potencia total, SBR: sensibilidad del barorreflejo; Hb: concentración de hemoglobina, DHb: desviación del valor normal de hemoglobina por edad gestacional, Hct: hematocrito, C_{aO₂}: contenido arterial de oxígeno. [†]0.05 ≤ p < 0.10

Los espacios autonómicos generados por trimestre bajo la clasificación de los niveles de Hb por edad gestacional se muestran en las Figuras 6 y 7. El número de casos para cada condición está descrito en la Tabla V. Dado que la estandarización se realizó con el grupo control con niveles de Hb normales, éste aparece en el centro del espacio.

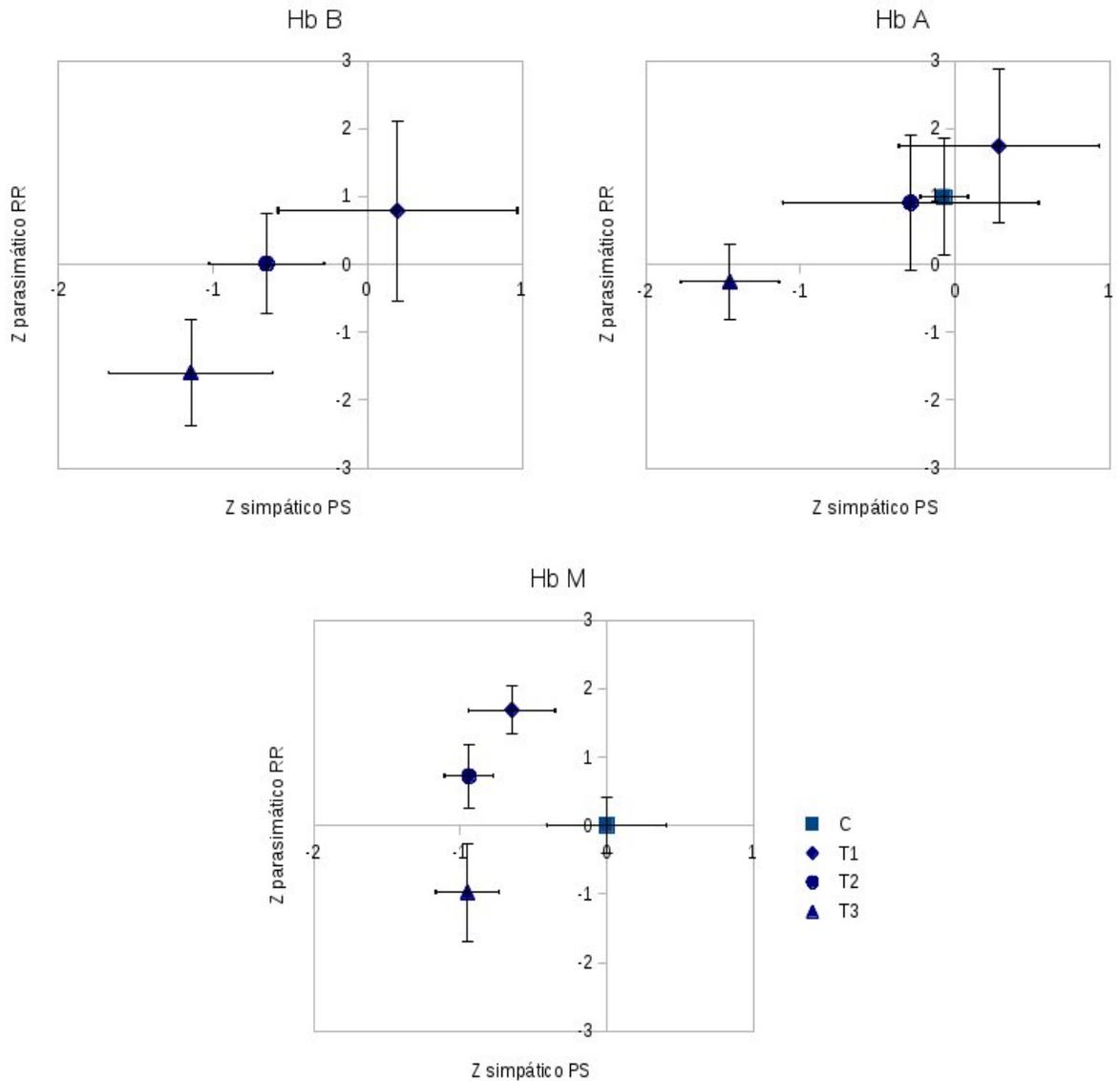


Figura 6. Espacio autonómico cardiovascular sitótico para los cuatro grupos y condiciones hematológicas.

Las líneas indican los errores estándar. Presión sistólica (izquierda) y diastólica (derecha). C: control, no embarazadas, T1: primer trimestre, T2: segundo trimestre, T3:tercer trimestre. Hb A: niveles de hemoglobina altos, Hb M: niveles de hemoglobina normales, Hb B: niveles de hemoglobina bajos. No se obtuvieron casos con hemoglobina baja en el grupo control.

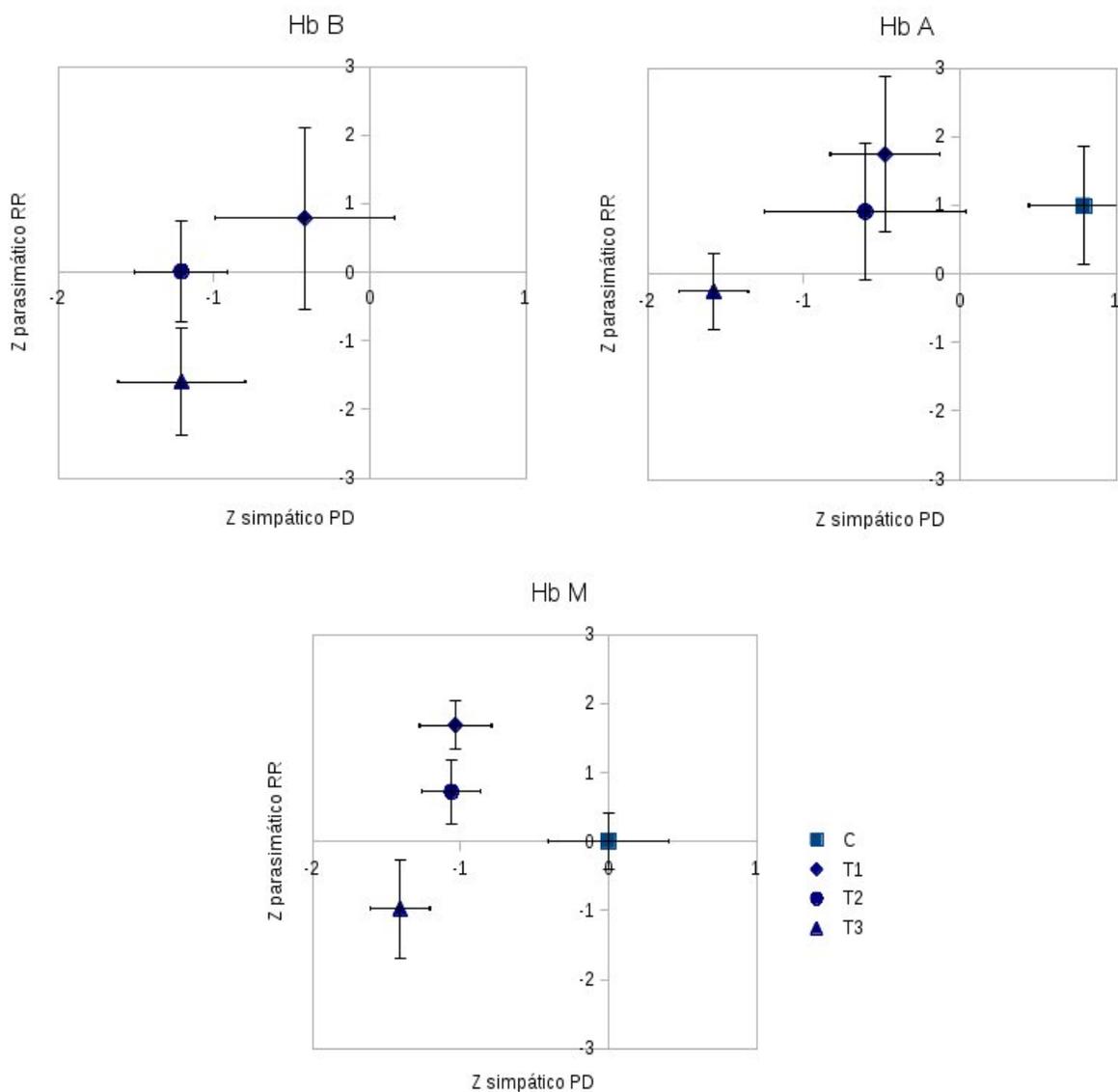


Figura 7. Espacio autonómico cardiovascular diastólico para los cuatro grupos y condiciones hematológicas.

Las líneas indican los errores estándar. Presión sistólica (izquierda) y diastólica (derecha). C: control, no embarazadas, T1: primer trimestre, T2: segundo trimestre, T3:tercer trimestre. Hb A: niveles de hemoglobina altos, Hb M: niveles de hemoglobina normales, Hb B: niveles de hemoglobina bajos. No se obtuvieron casos con hemoglobina baja en el grupo control.

En la mayoría de los casos, los espacios autonómicos indican que, con respecto al grupo control, en el primer trimestre de embarazo se observa una respuesta de interacción recíproca entre el sistema simpático y el parasimpático, con una predominancia parasimpática. Sin embargo, durante el segundo trimestre se observa un retiro vagal, manteniéndose o aumentando la inhibición simpática y en el tercer trimestre se presenta una interacción con coinhibición de ambos sistemas. Al considerar los niveles de Hb, en general se observa que niveles más altos de Hb corresponden a niveles más altos de modulación parasimpática. Para el grupo de niveles bajos de Hb, durante el segundo trimestre se observa un desacoplamiento con inhibición simpática, mientras que en el tercer trimestre hay una coinhibición. Para los valores normales y altos de Hb el desacoplamiento del segundo trimestre no se observa, obteniéndose una respuesta recíproca con predominancia parasimpática.

6.5 Discusión

Al evaluar, en mujeres embarazadas residentes de la Ciudad de México, la relación entre la concentración de Hb con variables cardiovasculares e índices autonómicos de regulación cardiovascular, se encontró que las presiones arteriales así como las relaciones de las potencias de los componentes espectrales de baja frecuencia con el componente de alta frecuencia del periodo cardiaco mostraron correlaciones significativas, positivas para las presiones y negativas para los índices de variabilidad.

Los niveles de Hb pueden afectar las variables cardiovasculares y sus índices de regulación autonómica principalmente por dos mecanismos: el quimiorreflejo [55]

y cambios en la viscosidad sanguínea que puedan afectar la circulación [93]. En el presente trabajo, las relaciones que se obtuvieron de las variables hematológicas con las variables cardiovasculares y sus índices de regulación en mujeres embarazadas de la altitud media también apuntan hacia esos dos mecanismos.

Las presiones sistólica y diastólica medias mostraron correlaciones significativas con todas las variables hematológicas, no así con la edad gestacional. Las correlaciones más altas observadas fueron con el hematocrito. Si bien estas correlaciones fueron moderadas (0.305 y 0.436, para la presión sistólica y diastólica, respectivamente), son mayores a correlaciones reportadas (0.211 y 0.223, respectivamente) para una población grande de mujeres residentes del nivel del mar, fuera de la condición de embarazo con un rango amplio de edades [93]. Otros factores que pudieran estar relacionados con la presión arterial no fueron de relevancia en este estudio por la definición de nuestra muestra: las pacientes no fumaban durante el embarazo, el rango de edades está limitado y no presentaron problemas hipertensivos.

En la muestra de mujeres embarazadas de la Ciudad de México estudiada, los rangos de variación de la concentración de Hb no fueron muy amplios (10.6-16.1 g/dl para todas las edades gestacionales). Además, la edad gestacional es un cofactor importante ya que afecta tanto, y en forma posiblemente independiente, a la concentración de Hb como a los índices autonómicos. De esta manera, para evaluar las relaciones entre los parámetros hemodinámicos y los índices de variabilidad cardiovascular fue necesario considerar esa variable como confusor. Así, no se

obtuvieron correlaciones significativas con la mayoría de los índices autonómicos una vez que se consideró esta dependencia con la edad gestacional. Sin embargo, hubo tres índices autonómicos cardiovasculares que sí presentaron una correlación negativa significativa con los parámetros hematológicos. Estas variables fueron las relaciones de la potencia de baja frecuencia de las tres variables cardiovasculares (periodo cardiaco o intervalo RR, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica) con la potencia del componente de alta frecuencia del periodo cardiaco. Las correlaciones de estos índices fueron ligeramente más altas en valor absoluto con el contenido de oxígeno (-0.187 a -0.202) que con las otras variables hematológicas. En forma independiente, las potencias de los componentes espectrales no mostraron correlaciones significativas. Sin embargo, al tener correlaciones negativas con las razones de potencia, se sigue que un aumento en el contenido de oxígeno estaría relacionado con una disminución de dichos índices de variabilidad y esta disminución podría darse al disminuir a su vez la potencia del componente de baja frecuencia de la variable cardiovascular aunada a un aumento en el componente de alta frecuencia del periodo cardiaco.

En conjunto, los resultados podrían apuntar a que, para el caso de las presiones arteriales, la dependencia está dada principalmente por el hematocrito, afectando de esta manera la viscosidad sanguínea y por tanto la resistencia vascular; mientras que, en el caso de los índices autonómicos cardiovasculares, la dependencia principal es con el contenido de oxígeno, considerando de esta manera un posible efecto quimiorreflejo.

La alteración de los valores de Hb no muestra un efecto directo aumentando la respuesta simpática cardiovascular. Para los niveles de las variables observadas y corrigiendo por edad gestacional, los valores más altos de hematocrito están relacionados con valores más altos de presión arterial como ya ha sido descrito [93], mientras que los valores más altos de contenido de oxígeno se relacionan con disminuciones de las razones de potencias de baja frecuencia con la potencia de alta frecuencia del periodo cardiaco.

La razón de potencias espectrales de la variación del periodo cardiaco se consideraba como un índice del balance simpático-parasimpático. Sin embargo, si bien el componente de alta frecuencia se considera un índice vagal, el componente de baja frecuencia no está sólo modulado por el simpático cardiaco. Se ha relacionado este índice más con la respuesta barorrefleja que con el comportamiento simpático [94].

Por otra parte, se considera que los componentes de baja frecuencia de las presiones arteriales son índices simpáticos vasopresores [18], que en el caso particular sistólico podría estar afectado adicionalmente con por un efecto inotrópico. Así, la utilización del espacio autonómico cardiovascular permite disgregar el efecto de estas relaciones para una interpretación estandarizada y esquemática. El comportamiento global durante el embarazo muestra una predominancia de la respuesta parasimpática en el primer trimestre y cambios simpáticos posteriores. Considerando los niveles de Hb se identifica un comportamiento de interacción simpática-parasimpática distinto. Para los valores normales y altos de Hb en el

segundo trimestre se observó una respuesta de interacción autonómica recíproca con predominancia parasimpática, mientras que para los niveles bajos se observó una interacción con retiro tanto vagal como simpático que se hizo más patente durante el tercer trimestre con un estado de coinhibición autonómica.

La evaluación de las relaciones de las concentraciones de Hb maternas con los índices autonómicos fetales no pudo realizarse completamente ya que se dependía de la obtención de series de intervalos RR fetales de duraciones adecuadas para obtener los índices de variabilidad. En el primer trimestre, ninguno de los electrocardiogramas fetales fue observable y las duraciones en las que los registros pudieron procesarse en forma adecuada para una duración confiable, fueron muy cortas en los otros dos trimestres. Por esa razón se decidió utilizar únicamente el periodo cardiaco medio que se pudo obtener en segmentos cortos (de al menos un minuto) en 41 de los registros abdominales. Esta variable no mostró correlaciones con la concentración de Hb materna, ni con ninguno de los niveles de los parámetros derivados de ella observados en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Fuera de la condición de embarazo se ha encontrado que niveles bajos de Hb (anemia) producidos de diversas maneras (niveles bajos de hierro, niveles bajos de vitamina B12, afecciones hematológicas) presentan efecto sobre índices de variabilidad de la frecuencia cardiaca, apuntando principalmente hacia un retiro vagal [53-57]. El encontrar en este estudio un índice B_{RR}/A_{RR} con correlación negativa con la concentración de Hb podría ser un indicador del mismo efecto. Es mejor aún

considerar el contenido de oxígeno que la concentración de Hb ya que posibles efectos sobre la saturación de oxígeno estarían considerados directamente.

Cabe destacar dos condiciones relevantes de nuestra muestra con respecto a las citadas en otros estudios [53-55]. El embarazo es una condición en la que las variables hematológicas y hemodinámicas están modificadas; requieren de adaptaciones que aseguren no sólo una condición homeostática adecuada para la madre, sino también para la placenta y el feto. Las alteraciones en las variables hemodinámicas y los efectos de ellas sobre la regulación autonómica cardiovascular durante el embarazo podrían ser distintas.

La hemodilución propia del embarazo, que se tiene al aumentar de forma más temprana el volumen plasmático que los eritrocitos y la Hb, puede ser un factor importante en el mantenimiento de la presión arterial al disminuir la viscosidad y con ella la resistencia vascular.

La otra condición importante a considerar es la adaptación funcional a la hipoxia por la residencia en la altitud media. Esta condición de hipoxia agrega condicionantes como adaptaciones en los niveles de Hb, que para altitudes de la Ciudad de México son aproximadamente de 1 mg/dl mayores que las del nivel del mar [8,30,58]. Como se describió en el Estudio I, es posible que para nuestra población el comportamiento de la concentración de Hb a lo largo del embarazo sea distinta que para otras poblaciones a nivel del mar, de modo que si bien los valores de Hb están elevados al inicio del embarazo, una vez que se presenta la hemodilución fisiológica propia del embarazo, estas concentraciones no vuelven a

subir, quedando en valores bajos en el tercer trimestre, sin que se observe una problemática particular para los niveles presentados.

Así, los resultados obtenidos refuerzan la consideración de que, para los rangos de concentraciones de Hb y hematocritos observados, los posibles efectos adversos de alteraciones de estas variables sobre la madre, pero principalmente sobre el feto, están atenuados por las adaptaciones hemodinámicas y las respuestas regulatorias cardiovasculares que se desencadenan, pasando progresivamente de una interacción autonómica recíproca con predominio vagal durante el primer trimestre del embarazo a una interacción autonómica con coinhibición durante el tercer trimestre.

7. Estudio III. Modelo estructural de las relaciones entre Hb e indicadores de regulación cardiovascular durante el embarazo

7.1 Resumen

Para relacionar la Hb con el sistema nervioso autónomo se generó un modelo de ecuaciones estructurales con tres variables latentes que fueron identificadas como provenientes del sistema parasimpático, del sistema simpático cardíaco y del sistema simpático vascular. Dentro del modelo, se consideraron como observaciones de estas variables latentes a los índices de variabilidad cardiovascular, exceptuando las sensibilidades barorreflejas que, junto con el hematocrito y el contenido de oxígeno, se utilizaron como entradas al sistema. Los valores medios de las variables hemodinámicas se utilizaron como salidas del sistema. Siempre que fue necesario se utilizaron variables maternas como modificadoras, incluyéndolas en las ecuaciones de regresión. Con el modelo resultante obtuvo un índice de comparación de ajuste de 0.95. Así, el hematocrito modificó la presión diastólica media, mientras que el contenido de oxígeno afectó las relaciones de los componentes de baja frecuencia del periodo cardíaco y las presiones arteriales con el componente de alta frecuencia del periodo cardíaco, además de mantener una covarianza positiva remanente con la variable del sistema parasimpático. De esta manera, el contenido arterial de oxígeno tuvo una influencia autonómica que, ante contenidos bajos de oxígeno presentó mayor retiro vagal.

7.2 Introducción

Los modelos de ecuaciones estructurales son una técnica multivariada para estimar y probar relaciones causales a partir de datos estadísticos y suposiciones cualitativas sobre las relaciones entre las variables involucradas [95]. Además de las variables observadas, permite la definición de variables latentes que pueden ser introducidas y estimadas dentro de las trayectorias causales hipotetizadas en el modelo. Así, combina técnicas del análisis de factores y de la regresión lineal múltiple para estimar y evaluar estructuras de relación propuestas entre las variables.

Las relaciones entre los indicadores de regulación cardiovascular, las variables cardiovasculares y las variables hematológicas se pueden analizar utilizando variables latentes, no observadas directamente, que permitan generar un modelo descriptivo de este fenómeno. De esta manera, los índices de variabilidad cardiovascular, exceptuando las sensibilidades del barorreflejo, podrían considerarse provenientes de variables que no pueden medirse directamente, las variables cardiovasculares (RRm, PSm y PDm) se pueden considerar como salidas del sistema, mientras que las sensibilidades del barorreflejo, las variables hematológicas y otras variables de la madre, como variables independientes, o entradas exógenas, para modelar algunas de las variables incluidas en el modelo general.

El objetivo de este estudio fue proponer un modelo estadístico que incluyera las señales cardiovasculares, su variabilidad y la concentración de Hb para describir y analizar la relación entre ellas y su efecto sobre la regulación autonómica cardíaca y vascular .

7.3 Metodología

Con el fin de establecer un modelo inicial y definir las variables latentes, se utilizaron los índices de variabilidad cardiovascular obtenidos en el Estudio II para realizar un análisis de factores exploratorio. Para la definición del modelo se consideró que las variables latentes representan al sistema nervioso autónomo, de modo que los índices de variabilidad cardiovascular son observaciones de dichas variables autonómicas ocultas. Las variables observadas de variabilidad cardiovascular utilizadas en el modelo fueron: para el periodo cardiaco el RMSSD, la DE_{RR} , B_{RR} , A_{RR} y T_{RR} ; para la presión arterial, DE_{PS} , DE_{PD} , B_{PS} , B_{PD} , T_{PS} y T_{PD} ; así como las relaciones B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} . La idoneidad de la muestra se probó por el método de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) , además se calculó la medida de muestreo adecuado (MSA-"measure of sampling adequacy") y la prueba de esfericidad de Bartlett. El método de estimación utilizado fue el de máxima verosimilitud, con una rotación oblicua, ya que se consideró que los factores latentes podrían tener relación entre sí. Para cada conjunto de variables evaluado se determinó el número de factores suficientes utilizando la gráfica de sedimentación y por análisis paralelo, asegurándose que el porcentaje de variación descrita por el modelo fuera de al menos 70%. La exclusión de variables se decidió utilizando la concordancia, considerando un nivel menor a 0.25. Para decidir entre modelos alternativos se evaluó el índice de Tucker-Lewis (ITL) y se usó el criterio de información bayesiano (BIC).

Las variables latentes se definieron a partir del modelo obtenido en el análisis de factores exploratorio, dándoles una interpretación de acuerdo con el grupo de índices de variabilidad cardiovascular observados con que se relacionó cada variable latente, se consideraron las relaciones fisiológicas estos índices y el comportamiento autonómico. Para ello, se consideró que había relación de los índices con la variable latente correspondiente si la carga fue mayor a 0.2.

Basándose en esas variables latentes, se consideró que representan al sistema nervioso autónomo; es decir, a las ramas simpática y parasimpática. De este modo, los índices de variabilidad cardiovascular son observaciones de dichas variables autonómicas ocultas. Se definió un modelo de ecuaciones estructurales donde la relación entre variables latentes fue también modelada. Además, las sensibilidades del barorreflejo (sistólico y diastólico), SBR_{PS} y SBR_{PD} , se propusieron como entradas y se relacionaron con las variables latentes a partir de regresiones. Las variables cardiovasculares, M_{RR} , M_{PS} y M_{PD} , se definieron como las salidas del sistema y se modelaron también mediante regresiones. De acuerdo con los resultados del Estudio II, las variables hematológicas, hematocrito y contenido arterial de oxígeno, se incluyeron en el modelo relacionándolas, la primera con las presiones arteriales, y la segunda con los índices B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} . En todos los casos, para las determinaciones de variables latentes o regresiones, se utilizó a la edad gestacional como covariable por su posible efecto sobre diversos mecanismos funcionales de las variables involucradas. Otras covariables que se consideraron fueron la edad materna (EdadM), la gravedad (Gesta), el índice de masa

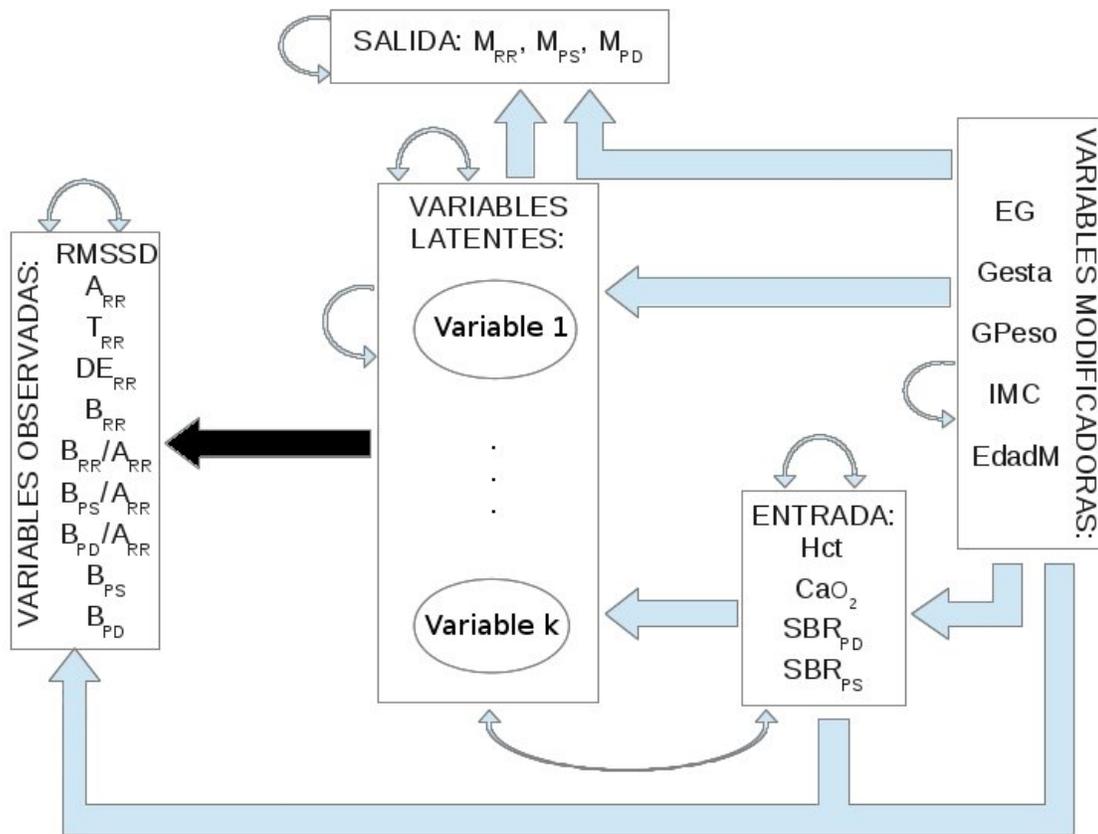


Figura 8. Diagrama del modelo estructural en bloques indicando las variables y relaciones consideradas.

Los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. A, B: Componentes de alta y baja frecuencia; M: media, DE: desviación estándar, RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del RR, SBR: sensibilidad del barorreflejo, Hct: hematocrito, EG: edad gestacional, GPeso: ganancia de peso, Edad: edad materna, IMC: índice de masa corporal previo al embarazo. La flecha oscura indica las relaciones buscadas por análisis de factores exploratorios. Siguiendo la notación de diagramas de modelado de ecuaciones estructurales, los rectángulos indican variables observadas mientras que los círculos representan variables latentes, las líneas curvas covarianzas y las rectas regresiones o definición de las variables latentes.

corporal previo al embarazo (IMC) y la ganancia de peso durante el embarazo (GPeso). Además de las relaciones lineales descritas, se tomaron en cuenta covarianzas adicionales entre variables observadas, hematológicas y latentes. Los datos se estandarizaron utilizando la media y desviación estándar global de los

datos. En la Figura 8 se muestra un esquema general de las variables consideradas.

De manera similar al análisis de factores, se realizó el ajuste por máxima verosimilitud, de modo no ortogonal para considerar la posibilidad de correlación entre las variables latentes. Se evaluaron el índice comparativo de ajuste (ICA) y el índice de Tucker-Lewis (ITL). Para cada relación definida, se determinó como aceptable el nivel de significancia de los coeficientes del modelo y de las relaciones entre las variables ajustadas para $p < 0.1$. Modelos con distintas relaciones entre las variables fueron evaluados y comparados, utilizando tanto los valores de ICA e ITL como criterios de información BIC y AIC para decidir entre modelos alternativos.

7.4 Resultados

El tamaño de la muestra ($n < 100$) fue menor al que se considera adecuado para este tipo de análisis; sin embargo, las pruebas de KMO (0.65), MSA (> 0.5 para todas las variables) y de esfericidad Bartlett ($p < 0.001$) mostraron la posibilidad de buscar una estructura factorial en los datos. La gráfica de sedimentación y el análisis paralelo de los subconjuntos de variables que finalmente se seleccionó por contar con el menor BIC y mayor ITL (0.81) sugería la utilización de tres factores, explicando el 85% de la varianza total. En la Figura 9 se presentan los resultados del análisis de factores resultante.

De acuerdo con el análisis de factores resultante se propuso al factor 1 como variable latente vagal (sistema parasimpático cardíaco, SPC) ya que se relacionó con los dos principales índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca que han sido

asociados con la modulación vagal, el RMSSD y el componente de alta frecuencia del periodo cardiaco, A_{RR} . El factor 2 se consideró la variable latente simpática cardiaca (sistema simpático cardiaco, SSC) por asociarse con los componentes de baja frecuencia del periodo cardiaco, B_{RR} y de la presión, B_{PD} . El factor 3 se propuso como variable latente simpática vascular (SSV) por relacionarse con los índices de presión arterial B_{PD} y las relaciones B_{PD}/A_{RR} y B_{PS}/A_{RR} .

Siguiendo el esquema de la Figura 8, al modelo de ecuaciones estructurales se agregaron las regresiones de entrada con las sensibilidades del barorreflejo, así como las variables hematológicas Hct y C_{aO_2} ; regresiones de salida para las variables hemodinámicas M_{RR} , M_{PS} y M_{PD} , y se incorporaron las variables modificadoras

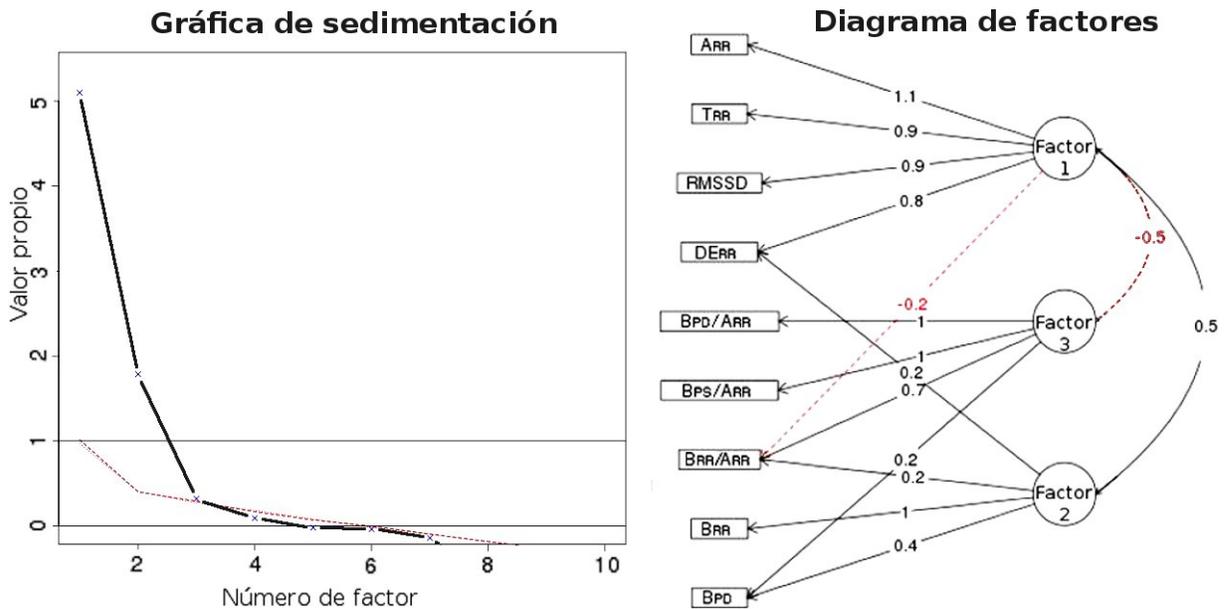


Figura 9. Resultados del análisis de factores.

Izquierda: gráfica de sedimentación, línea punteada: umbral del análisis paralelo. Derecha: diagrama de factores con las cargas respectivas; la línea punteada indica carga negativa; los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. A, B y T: Componentes de alta, baja frecuencia y total; DE:

maternas además de relaciones residuales entre las variables observadas. El modelo se fue reajustando de acuerdo con los criterios ya descritos. El modelo resultante se presenta en la Figura 10 con todas las relaciones entre las variables hematológicas, autonómicas y cardiovasculares planteadas. Para las definiciones del modelo siguientes, por simplicidad no se incluyeron las cargas ni los coeficientes de las regresiones, ni el término del error residual; la flecha indica que esa variable latente define a esas variables observadas con sus cargas respectivas. Las variables latentes quedaron entonces definidas como:

$$SPC \rightarrow A_{RR} + RMSSD + B_{RR}/A_{RR} + T_{RR}$$

$$SSC \rightarrow B_{RR} + DE_{RR} + T_{RR} + B_{RR}/A_{RR} + B_{PD}/A_{RR} + B_{PS}/A_{RR}$$

$$SSV \rightarrow B_{PD} + B_{PS} + B_{PD}/A_{RR} + B_{PS}/A_{RR}$$

con ecuaciones de regresión:

$$SPC = SBR_{PS} + SBR_{PD} + EG + Edad$$

$$SSC = SPC + SBR_{PS} + SBR_{PD}$$

$$SSV = SBR_{PS} + SBR_{PD}$$

Las variables hemodinámicas de salida se especificaron a partir de las ecuaciones de regresión:

$$M_{RR} = SPC + EG + Edad + BMI$$

$$M_{PS} = M_{PD} + SSV + Gesta$$

$$M_{PD} = M_{RR} + Hct + BMI + Gesta + GPeso$$

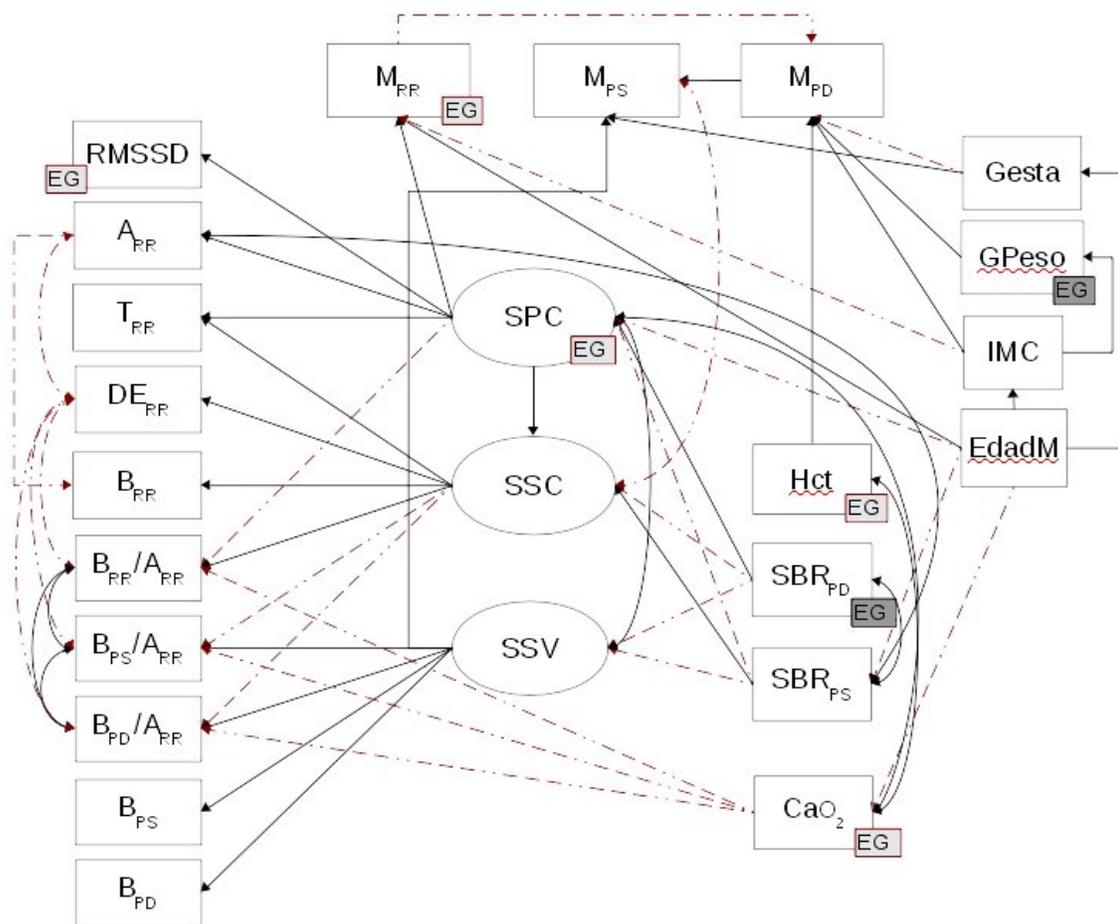


Figura 10. Relación de índices de variabilidad cardiovascular y variables latentes autonómicas, hematológicas y hemodinámicas que definen las ecuaciones estructurales del modelo planteado.

Los cuadros EG son regresiones que incluyen esa variable. Las líneas punteadas rojas, y los cuadros grises claro indican coeficientes negativos. Los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. A, B: Componentes de alta y baja frecuencia; M: media, DE: desviación estándar, RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del RR, SBR: sensibilidad del barorreflejo, Hct: hematocrito, C_{aO_2} : contenido arterial de oxígeno, EdadM: edad materna, EG: edad gestacional, GPeso: ganancia de peso, IMC: índice de masa corporal previo al embarazo, SPC: sistema parasimpático cardiaco, SSC: sistema simpático cardiaco, SSV: sistema simpático vascular. Siguiendo la notación de diagramas de modelado de ecuaciones estructurales, los rectángulos indican variables observadas mientras que los círculos representan variables latentes, las líneas curvas covarianzas y las rectas regresiones o definición de las variables latentes.

También a partir de regresiones lineales se definieron relaciones con las variables observadas, hematológicas y modificadoras: $B_{RR}/A_{RR} = C_{aO_2}$

$$B_{PS}/A_{RR} = C_{aO_2}$$

$$B_{PD}/A_{RR} = C_{aO_2}$$

$$A_{RR} = EG$$

$$SBR_{PD} = EG$$

$$Hct = EG$$

$$Gesta = EdadM$$

$$B_{RR} = A_{RR}$$

$$RMSSD = EG$$

$$SBR_{PS} = EdadM$$

$$C_{aO_2} = EG + EdadM$$

$$GPeso = EG + BMI$$

$$IMC = EdadM$$

además de las covarianzas residuales de SBR_{PS} con SBR_{PD} y A_{RR} , entre DE_{RR} , B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} , y B_{PD}/A_{RR} , así como C_{aO_2} con Hct y SPC, y SSC con SSV y M_{PS} .

El modelo convergió en 130 iteraciones, con un ITL de 0.89 y un índice comparativo de ajuste de 0.92. La raíz cuadrática media estandarizada del residuo fue de 0.07. En la Tabla VIII se presentan los coeficientes estandarizados estimados con su nivel de significado estadístico para la definición de las variables latentes, incluyendo las regresiones lineales. El coeficiente de la relación de bajas sobre altas del periodo cardiaco tiene signo negativa con el SPC y positivo con el SSC, como era de esperarse. Los coeficientes para la edad gestacional y la edad materna también fueron significativos y negativos con el SPC. Por su parte la SBR_{PD} tuvo coeficientes negativos para las tres variables latentes y la SBR_{PS} negativo sólo para SSV.

Tabla VIII. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las variables latentes y regresiones estimadas para dichas variables

Tipo	Y	X	Coeficiente estandarizado	p(> z)
Latentes	SPC	A _{RR}	1.018	
		RMSSD	0.897	<0.001
		B _{RR} /A _{RR}	-2.221	<0.001
		T _{RR}	0.164	0.011
	SSC	B _{RR}	3.029	
		DE _{RR}	0.946	<0.001
		T _{RR}	0.820	<0.001
		B _{RR} /A _{RR}	1.867	<0.001
		B _{PS} /A _{RR}	-0.455	<0.001
		B _{PD} /A _{RR}	-0.503	<0.001
		SSV	B _{PD}	0.966
	B _{PS}		0.886	<0.001
	B _{PS} /A _{RR}		0.504	<0.001
	B _{PD} /A _{RR}		0.447	<0.001
Regresiones	SPC	EG	-0.243	0.004
		SBR _{PS}	0.477	<0.001
		SBR _{PD}	-0.288	0.001
		EdadM	-0.128	0.100
	SSC	SPC	0.912	<0.001
		SBR _{PS}	0.079	0.005
		SBR _{PD}	-0.119	<0.001
	SSV	SBR _{PS}	-0.199	0.003
		SBR _{PD}	-0.759	<0.001

Los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. A, B: Componentes de alta y baja frecuencia; DE: desviación estándar, RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del RR, SBR: sensibilidad del barorreflejo, EdadM: edad materna, EG: edad gestacional, SPC: sistema parasimpático cardiaco, SSC: sistema simpático cardiaco, SSV: sistema simpático vascular.

Tabla IX. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las regresiones que definen las variables hemodinámicas

Tipo	Y	X	Coeficiente estandarizado	p(> z)
Regresión	M _{RR}	SPC	0.536	<0.001
		EG	-0.304	<0.001
		EdadM	0.263	0.001
		IMC	-0.154	0.050
	M _{PS}	M _{PD}	0.653	<0.001
		SPC	0.370	<0.001
		Gesta	0.156	0.023
	M _{PD}	M _{RR}	-0,232	0.009
		Hct	0.446	<0.001
		IMC	0.334	<0.001
		Gesta	-0.144	0.088
		GPeso	0.112	0.226

Los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. M: media; Hct: hematocrito, EdadM: edad materna, EG: edad gestacional, GPeso: ganancia de peso, IMC: índice de masa corporal previo al embarazo, SPC: sistema parasimpático cardiaco, SSC: sistema simpático cardiaco, SSV: sistema simpático vascular.

Por su parte, las Tablas IX y X presentan los coeficientes estandarizados y su nivel de significado estadístico para las regresiones de las variables hemodinámicas y entre variables observadas, hematológicas y modificadoras, respectivamente. La variable latente del SPC se relacionó con coeficientes positivos para M_{RR} y M_{PD}. Los coeficientes para la edad gestacional y el índice de masa corporal con M_{RR} fueron negativos, indicando que conforme la edad gestacional avanza o el IMC previo al embarazo es mayor, el periodo cardiaco medio disminuye generando una frecuencia cardiaca más alta. El hematocrito mostró un coeficiente positivo en la regresión del M_{PD}, lo cual indica una relación directa entre estas variables.

Tabla X. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las regresiones estimadas para las variables observadas, hematológicas y modificadoras.

Tipo	Y	X	Coeficiente estandarizado	p(> z)
Regresión	B_{RR}	A_{RR}	-2.43	<0.001
	B_{RR}/A_{RR}	C_{aO_2}	-0.211	0.008
	B_{PS}/A_{RR}	C_{aO_2}	-0.207	0.007
	B_{PD}/A_{RR}	C_{aO_2}	-0.194	0.007
	SBR_{PS}	EdadM	-0.238	0.01
	SBR_{PD}	EG	0.238	0.017
	C_{aO_2}	EG	-0.328	0.001
		EdadM	-0.156	0.003
	Hct	EG	-0.35	<0.001
	GPeso	EG	0.689	<0.001
		IMC	-0.123	0.097
	Gesta	EdadM	0.377	<0.001
	IMC	EdadM	0.204	0.048
RMSSD	EG	-0.092	0.009	

Los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. A, B: Componentes de alta y baja frecuencia; SBR: sensibilidad del barorreflejo, Hct: hematocrito, C_{aO_2} : contenido arterial de oxígeno, EdadM: edad materna, EG: edad gestacional, GPeso: ganancia de peso, IMC: índice de masa corporal previo al embarazo.

En general, la EG tuvo coeficientes negativos en las regresiones en las que intervino, salvo para la ganancia de peso y para la SBR_{PD} . El C_{aO_2} por su parte también presentó coeficientes negativos en las regresiones con las relaciones B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} , B_{PD}/A_{RR} ; a mayores C_{aO_2} las relaciones de los tres componentes de baja frecuencia con el de altas del periodo cardiaco disminuyen.

Las covarianzas remanentes, esto es las relaciones entre dos variables no definidas por las relaciones del modelo, se muestran en la Tabla Error: Reference

source not found. Estas covarianzas fueron positivas entre las sensibilidades del barorreflejo, entre todas las relaciones de los componentes baja frecuencia entre el de alta frecuencia del periodo cardiaco, entre el C_{aO_2} y el Hct o SPC y entre el SSC y el SSV. Las covarianzas fueron negativas entre la DE_{RR} y los otros índices de VCV y entre el SSC y M_{PS} . Muchas de estas covarianzas corresponden a valores que, aunque son significativos, son bajos; sin embargo, resultaron relevantes para la definición completa del modelo en los parámetros de evaluación descritos.

Tabla XI. Coeficientes estandarizados y nivel de significado estadístico de las regresiones estimadas para las variables observadas, hematológicas y modificadoras.

Tipo	Y	X	Coeficiente estandarizado	$p(> z)$
Regresión	B_{RR}	A_{RR}	-2.43	<0.001
	B_{RR}/A_{RR}	C_{aO_2}	-0.211	0.008
	B_{PS}/A_{RR}	C_{aO_2}	-0.207	0.007
	B_{PD}/A_{RR}	C_{aO_2}	-0.194	0.007
	SBR_{PS}	EdadM	-0.238	0.01
	SBR_{PD}	EG	0.238	0.017
	C_{aO_2}	EG	-0.328	0.001
		EdadM	-0.156	0.003
	Hct	EG	-0.35	<0.001
	GPeso	EG	0.689	<0.001
		IMC	-0.123	0.097
	Gesta	EdadM	0.377	<0.001
	IMC	EdadM	0.204	0.048
	RMSSD	EG	-0.092	0.009

Los subíndices RR, PS y PD son del periodo cardiaco, la presión sistólica y diastólica, respectivamente. A, B: Componentes de alta y baja frecuencia; SBR: sensibilidad del barorreflejo, Hct: hematocrito, C_{aO_2} : contenido arterial de oxígeno, EdadM: edad materna, EG: edad gestacional, GPeso: ganancia de peso, IMC: índice de masa corporal previo al embarazo.

7.5 Discusión

El modelo planteado propone tres variables autonómicas ocultas, una parasimpática cardíaca, una simpática cardíaca y una simpática vascular, que fueron predefinidas por análisis exploratorio de factores. Al incluir en el modelo a las llamadas variables de entrada, SBR_{PS} , SBR_{PD} , C_aO_2 y Hct; las variables de salida, M_{RR} , M_{PS} y M_{PD} ; así como las posibles variables modificadoras maternas, EG, EdadM, IMC, Gesta y GPeso, el modelo se fue reajustando. De esta manera, el modelo se reajustó incluyendo B_{PS} en SSV, DE_{RR} sólo quedó relacionada con SSC, y T_{RR} quedó relacionada con SPC y con SSC. Asimismo, con los reajustes se lograron valores de TLI y de ICA más altos, éste último muy cercano a uno, indicando una mejor representatividad del modelo con los datos, a pesar de tener un tamaño de muestra pequeño para este tipo de análisis.

Además de las observaciones sobre las fluctuaciones cardíacas relacionadas con la variable latente vagal SPC ($RMSSD$, A_{RR} , T_{RR} y B_{RR}/A_{RR}), esta variable fue definida con la regresión que incluye a la edad gestacional y la edad materna, además de una covarianza con la C_aO_2 .

De manera similar, para la definición de la variable latente simpática cardíaca (SSC) se consideraron los índices de variabilidad de frecuencia cardíaca que se han relacionado con la modulación simpática [16], la DE_{RR} , B_{RR} y las relaciones B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} , además de ambas sensibilidades del barorreflejo como entrada. Se consideró en forma separada al simpático vascular (SSV) por estar relacionado más con la variabilidad de la presión arterial; así, se utilizaron los componentes de baja

frecuencia de la presión arterial sistólica y diastólica, las relaciones B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} así como ambas sensibilidades del barorreflejo como entrada y una covarianza residual con SPC. Aquí consideramos que el barorreflejo tiene efecto tanto a nivel cardiaco como vascular. Cabe hacer notar que en la regresión que define la sensibilidad de barorreflejo diastólico, el coeficiente de la edad gestacional fue positivo, lo que indicaría que conforme avanza el embarazo, la sensibilidad aumenta. Esto es contrario a lo reportado en la literatura, a mayor edad gestacional la sensibilidad del barorreflejo disminuye [20], por lo que se requieren más estudios al respecto.

Las regresiones de las variables hemodinámicas observadas (M_{RR} , M_{PS} y M_{PD}) se realizaron considerando a las variables latentes como las causales de éstas. De esta manera, el periodo cardiaco estaría afectado por la variable vagal, la presión arterial simpática por las variables simpáticas vascular y por las regresiones entre ellas, de modo que la M_{RR} afecta la M_{PD} y ésta afecta la M_{PS} . Además, la M_{PS} también presentó covarianza residual con SSC. En el caso de la presión diastólica, se incluyó al hematocrito dentro de su regresión. Sobre estas variables fue donde se identificó más el efecto de las variables maternas modificadoras: la edad gestacional, la edad materna y el IMC sobre el periodo cardiaco, la gesta sobre la presión sistólica, y la ganancia de peso, el IMC y la gravedad sobre la presión diastólica.

Se consideró que el C_aO_2 afectaba las relaciones B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} . De esta manera se está planteando que el efecto de la Hb sobre el sistema de control cardiovascular puede manifestarse de tres maneras: como un efecto directo del C_aO_2

sobre el sistema autonómico parasimpático (C_{aO_2} en covarianza con SPC); por el hematocrito que, al elevar la viscosidad puede tener relación directa con la presión arterial; y por el C_{aO_2} alterando los componentes B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} .

Si bien se consideró la edad gestacional y otras variables modificadoras dentro del modelo, incurrencias en el embarazo no fueron incluidas que pudieron modificar la modulación autonómica cardiovascular y por tanto la forma en la que se comporta el modelo. Entre estas incurrencias se pueden encontrar respuestas ante procesos epiteliales, inflamatorios e inmunológicos [96-99].

De los hallazgos derivados del modelado con ecuaciones estructurales se concluye que el comportamiento de la variabilidad cardiovascular y su asociación con las variables hematológicas durante el embarazo tiene múltiples relaciones con las variables latentes parasimpática y simpáticas, además de la necesidad de considerar otros cofactores, principalmente por la evolución del embarazo. La definición de variables latentes autonómicas puede ayudar a dar una interpretación al efecto de las variables hematológicas.

8. Estudio IV. Efecto del suministro de mezclas hiperóxicas sobre los índices autonómicos.

8.1 Resumen

A los mismos sujetos del Estudio II, después de haber realizado los registros ya descritos, se les suministró oxígeno respiratorio humidificado, mediante puntas nasales, a un flujo de 3 l/min. Una vez que la nueva saturación de oxígeno se estableció, se registraron las mismas variables por 10 min adicionales. Mediante ANOVA para muestras repetidas se evaluó el efecto de suministrar mezclas hiperóxicas sobre los índices de variabilidad cardiovascular maternos, considerando el trimestre de gestación. También se utilizó el espacio autonómico para describir el comportamiento simpático-parasimpático en las tres condiciones hematológicas. Los resultados obtenidos muestran una predominancia parasimpática en la hiperoxia normobárica con incremento de la modulación vagal, disminución en la frecuencia respiratoria y aumento en la sensibilidad del barorreflejo (sistólico) pero sin efecto aparente sobre la presión arterial, la modulación simpática cardiaca, o la modulación simpática vascular. En el caso hiperóxico, el mapa autonómico a lo largo del embarazo se encuentra desplazado hacia la izquierda y arriba, es decir se observa una mayor predominancia vagal, principalmente para los casos de concentraciones de Hbs normales o altas.

8.2 Introducción

Durante el embarazo es necesario contar con un transporte de oxígeno adecuado, tanto para cumplir con los requerimientos de la madre como del feto. Entre las condiciones que se pueden agregar a los riesgos inherentes en el transporte de gases está la residencia en la altitud, debido a la hipoxia crónica hipobárica. La residencia en la altitud es considerada como un factor de riesgo para encontrar bajo peso al nacer [100].

La respuesta autonómica a la inspiración de mezclas de aire hiperóxicas, que llamaremos hiperoxia normobárica, se ha descrito tanto en sujetos a nivel del mar [66] como en residentes de la altitud media [62]. Sin embargo, el efecto agudo de esta hiperoxia sobre el sistema nervioso autónomo en mujeres embarazadas no ha sido explorado, y aún menos bajo la condición de residencia en la altitud media.

El objetivo fue evaluar el efecto de la administración aguda de mezclas respiratorias hiperóxicas normobáricas sobre los índices cardiovasculares y de variabilidad maternos en mujeres que cursan con embarazos de bajo riesgo, residentes de la altitud media.

8.3 Metodología

A las mismas pacientes del Estudio II se les suministró oxígeno respiratorio por medio de puntas nasales, a un flujo de 3 l/min, previa humidificación, de modo que se asegurara un aumento de 4% en la saturación, o saturaciones mayores al 97%. Bajo esas condiciones se adquirieron por 10 minutos las señales ya descritas,

con la voluntaria en la misma posición que en el estudio anterior y verificando por la señal de pulso que no existiera oclusión venosa.

El procesamiento de las señales y la obtención de las variables cardiovasculares y de los índices inflamatorios autonómicos, así como de los espacios autonómicos se realizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en la metodología del Estudio II (sección 6.2.5).

8.3.1 Estadística

Los índices autonómicos maternos y fetales en condiciones normóxicas contra los observados durante el suministro de oxígeno se compararon por análisis de varianza para muestras repetidas considerando el grupo de edad gestacional en el que se encontraban.

8.4 Resultados

La saturación arterial de oxígeno promedio medida con el oxímetro de pulso en condiciones normoxicas fue de 94.6 ± 1.4 %, y de 98.3 ± 0.7 % cuando respiraron 3 l/min de oxígeno a través de puntas nasales. El aumento en la saturación arterial de oxígeno fue significativo ($p < 0.001$).

Los valores de los índices temporales maternos se muestran en la Tabla XII. Como puede observarse para el caso materno, en la comparación entre las condiciones de oxigenación, sólo los índices del valor medio y variabilidad del periodo cardiaco presentaron diferencias significativas. Además, a lo largo del embarazo el periodo cardiaco medio disminuyó significativamente en el segundo y

tercer trimestre, pero entre el valor del grupo control y del primer trimestre no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$). Con respecto a la presión arterial, tanto la presión sistólica media como la diastólica disminuyeron en el primer trimestre, con diferencias significativas sólo para el caso diastólico.

Tabla XII. Índices temporales de variabilidad cardiovascular en la mujer embarazada para las condiciones de normoxia e hiperoxia.

	Normoxia				Hiperoxia				p_1	p_2
	C n=10	T1 n=13	T2 n=41	T3 n=37	C n=10	T1 n=13	T2 n=41	T3 n=37		
M_{RR} (ms)	878 127	895 57	816 94	746 83	967 145	959 52	863 101	795 99	<0.001	<0.001
	Diferencias: C:T2,T3; T1:T2,T3; T2:T3									
RMSSD (ms)	40.5 15.1	57.6 15.7	43.5 21.9	29.5 17.3	45.5 14.1	62.2 19.5	48.2 27.0	35.5 18.6	<0.001	<0.001
	Diferencias: C:T2,T3; T1:T2,T3; T2:T3									
DE_{RR} (ms)	37.6 11.6	46.3 10.3	37.5 15.5	29.5 12.3	39.1 11.8	51.3 13.7	40.0 17.7	34.2 13.0	<0.001	<0.001
	Diferencias: T1:T2,T3; T2:T3									
M_{PS} (mmHg)	107.2 1.5	102.0 7.7	102.3 8.7	102.2 8.4	104.1 1.5	100.5 6.9	101.2 9.2	101.8 9.0	0.07	0.51
DE_{PS} (mmHg)	1.52 0.3	1.79 0.5	1.71 0.51	1.6 0.6	1.52 0.3	1.65 0.4	1.73 0.50	1.7 0.6	0.97	0.67
M_{PD} (mmHg)	69.6 1.2	60.6 4.6	59.8 5.9	61.5 5.6	68.9 1.1	60.4 5.2	59.6 7.0	60.5 6.8	0.34	<0.001
	Diferencias: C:T1,T2,T3									
DE_{PD} (mmHg)	1.21 0.5	1.29 0.4	1.21 0.5	1.0 0.3	1.12 0.3	1.19 0.3	1.17 0.5	1.1 0.4	0.44	0.23

Valores expresados como media y desviación estándar. C: control; T1, T2, T3: Trimestre de embarazo; subíndices: RR periodo cardiaco, PS presión sistólica, PD presión diastólica; M: valor medio, DE: desviación estándar; RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del periodo cardiaco; p_1 : probabilidad de la comparación entre las condiciones normóxica e hiperóxica, p_2 : probabilidad resultante de la comparación entre los grupos de edad gestacional y el control, prueba de ANOVA para muestras repetidas. Se indican las diferencias encontradas en la comparación entre grupos de edad gestacional ($p < 0.05$).

Ambas presiones maternas se mantuvieron alrededor de un valor constante a lo largo del embarazo. La RMSSD después del primer trimestre presentó decrementos sucesivos significativos ($p < 0.05$), así como diferencias entre los valores en control y en los últimos dos trimestres; por su parte, la desviación estándar sólo presentó diferencias para el periodo cardiaco y éstas fueron entre los trimestres sucesivos, pero no con los valores de control. En las Tabla XIII y XIV se resumen los resultados de los índices espectrales maternos. Con excepción de la potencia de baja frecuencia para el periodo cardiaco, todos los índices de esta variable presentaron diferencias significativas ante el estímulo hiperóxico ($p < 0.05$).

Por otro lado, ni los índices de variabilidad de la presión sistólica ni diastólica presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$); sólo el índice de barorreflejo para la presión sistólica lo hizo ($p = 0.027$).

Respecto a la edad gestacional, sólo la sensibilidad de barorreflejo para la presión diastólica mostró diferencias entre el grupo control y cada grupo de gestación ($p = 0.002$). Se observaron tres interacciones entre la edad gestacional y el estímulo hiperóxico significativas: para los componentes de baja frecuencia tanto de la presión sistólica como diastólica y para la sensibilidad de barorreflejo diastólica.

Tabla XIII. Índices espectrales de variabilidad del periodo cardiaco en la mujer embarazada para las condiciones de normoxia e hiperoxia

	Normoxia				Hiperoxia				p ₁	p ₂
	C	T1	T2	T3	C	T1	T2	T3		
	n=10	n=13	n=41	n=37	n=10	n=13	n=41	n=37		
B _{RR} (ms ²)	175.2 153.8	162.9 198.9	100.3 79.4	64.1 36.5	262.0 377.7	226.9 375.3	109.6 113.1	84.2 64.7	0.116	<0.001
	Diferencias: C:T2,T3; T1:T3									
A _{RR} (ms ²)	233.8 180.5	434.1 258.7	290.4 279.5	170.2 188.8	308.5 234.7	571.9 482.5	414.2 470.2	254.8 267.1	<0.001	<0.001
	Diferencias: T3:T1,T2									
T _{RR} (ms ²)	454.5 340.5	667.9 419.2	435.4 373.4	260.7 223.4	623.1 618.7	879.2 588.3	568.7 602.8	372.6 315.4	<0.001	<0.001
	Diferencias: T1:T2,T3; T2:T3									
B _{RR} /A _{RR} (ms ²)	0.77 0.41	0.42 0.41	0.59 0.66	0.90 0.93	0.72 0.52	0.74 1.55	0.42 0.54	0.65 0.59	0.005	0.028
	Diferencias: C:T1,T2; T3:T1,T2									
FB _{RR} (Hz)	0.10 0.01	0.10 0.01	0.10 0.01	0.09 0.01	0.10 0.01	0.10 0.01	0.10 0.01	0.10 0.01	<0.001	0.031
	Diferencias: T1:T3; T2:T3									
FA _{RR} (Hz)	0.28 0.03	0.28 0.02	0.30 0.03	0.29 0.04	0.26 0.03	0.26 0.03	0.28 0.03	0.27 0.04	<0.001	0.32

Valores expresados como media y desviación estándar. C: control; T1, T2, T3: Trimestre de embarazo; subíndice RR: periodo cardiaco; B, A: componentes de la densidad espectral de baja y alta frecuencia; T: potencia total; FB, FA: frecuencias centrales del componente de baja y alta frecuencia; SBR: sensibilidad del barorreflejo; p₁: probabilidad de la comparación entre las condiciones normóxica e hiperóxica; p₂: probabilidad de la comparación entre grupos de edad gestacional, ANOVA para muestras repetidas. Las diferencias encontradas en la comparación entre grupos de edad gestacional (p<0.05). Las interacciones no presentaron diferencias significativas (p>0.05)

Tabla XIV. Índices espectrales de variabilidad en la presión arterial en la mujer embarazada para las condiciones de normoxia e hiperoxia.

	Normóxica				Hiperóxica				p ₁	p ₂
	C n=10	T1 n=13	T2 n=41	T3 n=37	C n=10	T1 n=13	T2 n=41	T3 n=37		
B _{PS} (mmHg ²)	1.04 0.53	0.79 0.36	0.85 0.77	0.61 0.51	0.87 0.43	0.64 0.37	0.74 0.56	0.83 0.77	0.321 p ₁₂ =0.011	0.283 → T3
FB _{PS} (mmHg ²)	0.08 0.01	0.08 0.01	0.09 0.00	0.08 0.01	0.09 0.01	0.09 0.01	0.09 0.01	0.09 0.01	0.284	0.897
SBR _{PS} (ms/mmHg)	13.6 7.6	13.4 6.2	11.9 5.5	11.8 6.0	15.3 8.1	18.8 15.8	12.7 7.4	11.8 5.7	0.027	0.306
B _{PD} (mmHg ²)	0.65 0.05	0.30 0.11	0.34 0.23	0.25 0.14	0.42 0.16	0.27 0.14	0.30 0.21	0.30 0.20	0.057 p ₁₂ =0.020	0.004 → T3 Diferencias: C:T1,T2;T3
FB _{PD} (mmHg ²)	0.08 0.01	0.08 0.01	0.09 0.00	0.08 0.01	0.09 0.00	0.08 0.01	0.09 0.01	0.09 0.01	0.286	0.498
SBR _{PD} (ms/mmHg)	0.71 0.23	0.98 0.20	1.03 0.34	1.20 0.40	0.81 0.22	1.01 0.23	1.08 0.34	1.10 0.40	0.325 p ₁₂ =0.044	0.002 → C Diferencias: C:T1,T2,T3

C: control; T1, T2, T3: Trimestre de embarazo; subíndices PS: presión sistólica, PD: presión diastólica; B, A: componentes de la densidad espectral de baja y alta frecuencia; T: potencia total; FB, FA: frecuencias centrales del componente de baja y alta frecuencia; SBR: sensibilidad del barorreflejo; p₁: probabilidad de la comparación entre las condiciones normóxica e hiperoxica; p₂: probabilidad de la comparación entre grupos de edad gestacional, ANOVA para muestras repetidas. Las diferencias encontradas en la comparación entre grupos de edad gestacional (p<0.05). Si la interacción presentó diferencias (p<0.05), se da el valor de p₁₂ y quien mostró la diferencia (indicado con una flecha).

Al representar las interacciones en los espacios autonómicos cardiovasculares se pudo observar (Figuras 11 y 12) que en condiciones normóxicas, como se describió en el Estudio II, en el primer trimestre de embarazo se observa una respuesta recíproca entre el sistema simpático y el parasimpático, con una predominancia parasimpática. Sin embargo, durante el segundo trimestre, el aumento parasimpático se elimina, manteniéndose o aumentando la inhibición simpática y en el tercer trimestre se presenta una coinhibición de ambos sistemas. El comportamiento en el caso hiperóxico es similar para el primero y el segundo trimestres de embarazo, pero en el tercer trimestre ya no aumenta la inhibición simpática y la parasimpática es de menor grado. En general, el mapa autonómico a lo largo del embarazo se encuentra desplazado hacia la izquierda y hacia arriba para el caso hiperóxico; es decir, se observa una mayor predominancia vagal. Los espacios autonómicos utilizando a la presión diastólica o sistólica para determinar la participación simpática son similares en comportamiento, aunque la respuesta es más exagerada en la inhibición simpática cuando se usa la presión diastólica.

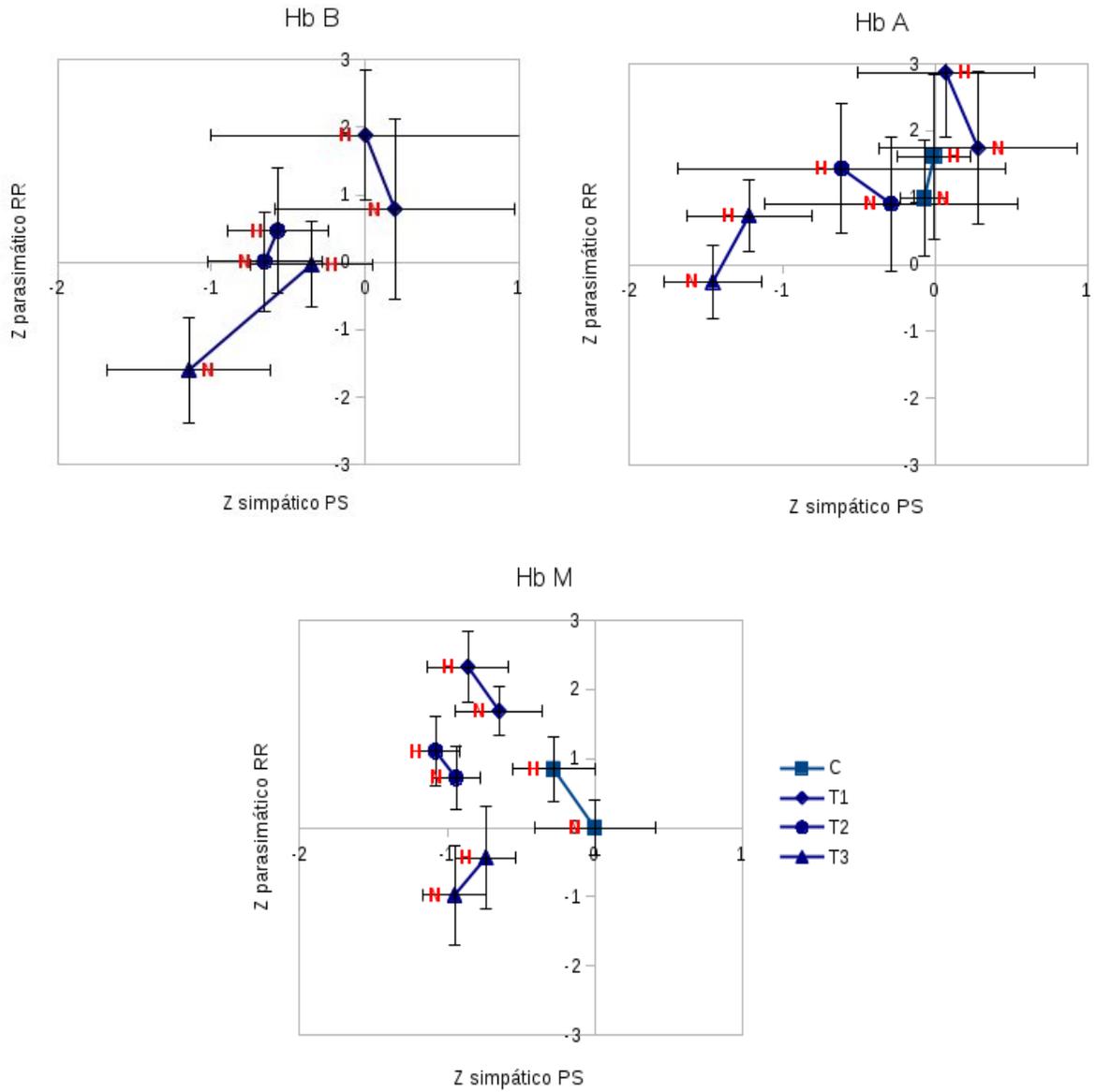


Figura 11. Espacio autonómico cardiovascular para la presión sistólica para los cuatro grupos y condiciones hematológicas, considerando el estado normóxico (N) e hiperoxico (H). C: control, no embarazadas, T1: primer trimestre, T2: segundo trimestre, T3: tercer trimestre. Hb A: niveles de hemoglobina altos, Hb M: niveles de hemoglobina medios, Hb B: niveles de hemoglobina bajos. No se obtuvieron casos con hemoglobina baja en el grupo control.

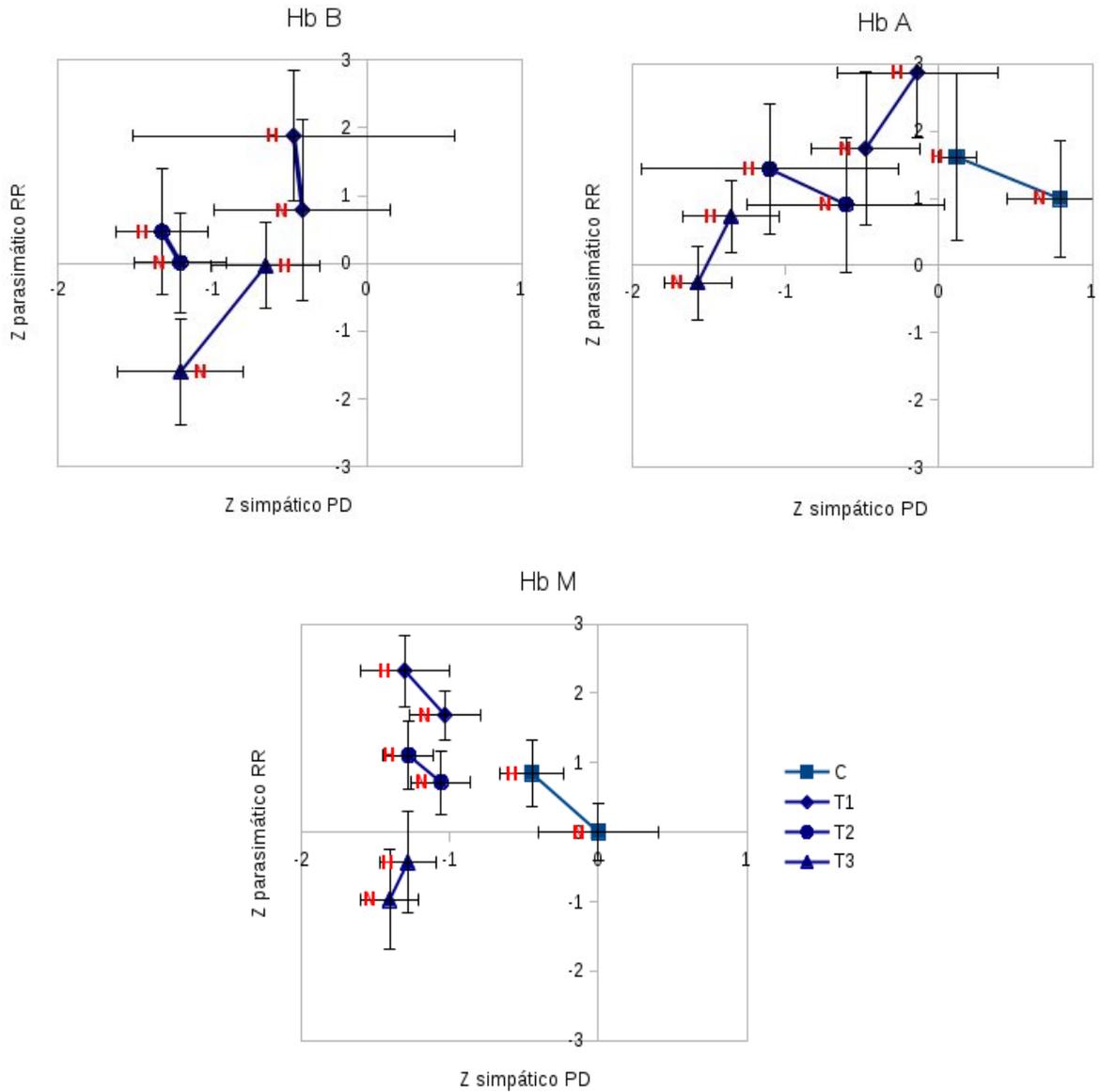


Figura 12. Espacio autonómico cardiovascular para la presión diastólica para los cuatro grupos y condiciones hematológicas, considerando el estado normóxico (N) e hiperoxico (H). C: control, no embarazadas, T1: primer trimestre, T2: segundo trimestre, T3: tercer trimestre. Hb A: niveles de hemoglobina altos, Hb M: niveles de hemoglobina medios, Hb B: niveles de hemoglobina bajos. No se obtuvieron casos con hemoglobina baja en el grupo control.

8.5 Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio muestran un cambio hacia la predominancia parasimpática en respuesta a la administración nasal de oxígeno normobárico al 100% con un flujo de 3 l/min en mujeres control y embarazadas, residentes de la altitud media. Así, los efectos que se observaron fueron: (a) incremento sobre la modulación vagal, incluyendo el aumento en el periodo cardiaco y por tanto la disminución en la frecuencia cardiaca; (b) una disminución en la frecuencia respiratoria en la hiperoxia normobárica tanto en el grupo control como durante el embarazo a la altitud de la Ciudad de México, observable en la disminución de la frecuencia central del componente de alta frecuencia, relacionado con la respiración; (c) aumento en la sensibilidad del barorreflejo (sistólico) pero sin efecto aparente sobre la presión arterial, la modulación simpática cardiaca, o la modulación simpática sobre la vasculatura.

Es de notar que el nivel de oxígeno suministrado durante el estudio no fue alto. Considerando que este suministro fue a través de una cánula nasal, para el flujo establecido de 3 l/min, la fracción inspirada de oxígeno fue aproximadamente del 30%. A la altitud de la Ciudad de México (2,240 msnm), se tiene un factor de 0.77 sobre la presión parcial de oxígeno, de modo que la fracción inspirada respectiva a nivel del mar sería de al rededor de 23.1%.

La hiperoxia normobárica aguda en poblaciones fuera del embarazo tiene efectos cardiovasculares [62,66,67] y autonómicos [62,66], dados por dos fenómenos: el quimiorreflejo y la vasoconstricción local aunada con el barorreflejo. El

suministro de oxígeno genera reducción en la frecuencia cardiaca, el índice cardiaco y un aumento en la resistencia vascular sistémica. Con el suministro de una hora de oxígeno al 100% a través de una mascarilla que no permite la re-respiración y con un flujo de oxígeno de 15 l/min se observó también un aumento en la presión arterial y en la sensibilidad del barorreflejo [66]. Tanto en ese estudio como en otro con un suministro de oxígeno al 100% en una bolsa de Douglas, se reportó que no hay cambios en el componente de baja frecuencia del periodo cardiaco [62,66], pero que sí hay un aumento en el componente de alta frecuencia [62,66] y en el RMSSD aún en tiempos cortos de dos minutos [62].

En un estudio realizado en mujeres con embarazo a término, la hiperoxia normobárica tuvo efectos cardiovasculares [70]. El estudio fue realizado con las pacientes en posición supina con un ángulo a nivel cadera de 15°, se les suministró oxígeno por diez minutos con una FIO₂ de 0.4; con ello, la saturación de pulso de oxígeno aumento de 97% a 98%. Con ese pequeño aumento y tiempo de exposición observaron una reducción en el índice cardiaco y aumento en la resistencia vascular sistémica, sin cambios en la frecuencia cardiaca o la presión arterial media. No se encontraron referencias en la literatura de los efectos de la hiperoxia normobárica a otras edades gestacionales o sobre la modulación cardiovascular autonómica.

Los resultados que se obtuvieron en este estudio muestran un efecto vagal con la disminución de la frecuencia cardiaca y el aumento en los índices autonómicos vagales, sin una aparente alteración en los índices simpáticos cardiacos o vasculares en la condición hiperóxica. Estos resultados son similares a los reportados en

poblaciones fuera del embarazo [62,66]. En el trabajo con sujetos en embarazo a término [70] no se encontraron cambios en la frecuencia cardiaca, posiblemente debido a lo sutil del estímulo. No todos los trabajos de hiperoxia normobárica reportan el incremento en la presión arterial [62,67,70]. En este estudio no observamos cambios significativos en la presión arterial, su desviación estándar o su componente de baja frecuencia ($p > 0.05$) para el periodo de observación, aunque sí encontramos un aumento en la sensibilidad del barorreflejo ($p = 0.02$). La vasoconstricción consistentemente reportada en otros estudios [62,66,67] puede producirse de forma local, de modo que el simpático no estaría produciendo ese cambio. Aunado a ello, la respuesta autonómica apunta hacia una respuesta con una predominancia hacia el parasimpático. Los resultados que observamos en el presente estudio son consistentes con una mayor modulación cardiaca vagal, sin aumento simpático vascular.

En la representación de los efectos en el espacio autonómico, el que la respuesta simpática diastólica sea mayor podría deberse a que las fluctuaciones de la presión sistólica están influenciadas por la respuesta cardiaca inotrópica, con una posible acción vagal. De acuerdo con el espacio autonómico (Figura 12), tanto para el grupo control como para primero y segundo trimestre se presenta una respuesta regulatoria cardiovascular recíproca simpática-parasimpática, con predominancia parasimpática, al observarse un desplazamiento, con respecto a la condición normóxica hacia el cuarto cuadrante. Pero en el tercer trimestre, donde en condiciones normóxicas podría haber una coinhibición de ambos sistemas (tercer

cuadrante), la inhibición podría ser sólo simpática en la condición hiperóxica.

Así, la respuesta autonómica, vista a través de los índices de variabilidad cardiovascular, a la condición hiperóxica normobárica de mujeres embarazadas normales residentes de la altitud media (Ciudad de México) fue con una mayor modulación vagal, pero sin modificar la actividad simpática para las condiciones de embarazo normóxico.

9. Conclusiones

Los principales hallazgos de esta tesis, para mujeres que cursaban con embarazos de bajo a mediano riesgo, residentes de la altitud media (Ciudad de México) y con suministro de hierro suplementario, fueron que:

1. El comportamiento de las concentraciones de Hb en la segunda mitad del embarazo difiere del reportado para mujeres de nivel del mar, una vez hecha la corrección por altitud. Así, las concentraciones se mantuvieron en valores bajos a pesar del suplemento de hierro. Sin embargo, esto no se asoció con afectaciones obstétricas ni perinatales en la madre ni en el feto.
2. Las correlaciones entre los parámetros hematológicos (concentración de Hb, Hct, DHb y C_{aO_2}), con las variables cardiovasculares y los índices de VCV, considerando correcciones por edad gestacional, son en general bajas y pocas de ellas fueron significativas.
3. Las presiones arteriales sistólica y diastólica medias presentan una relación directa significativa con el hematocrito. Los índices de modulación autonómica cardiovascular (B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR}) presentan correlación inversa marginalmente significativa con el contenido de oxígeno. Esto sugiere que a mayor contenido de oxígeno, la modulación cardíaca vagal aumenta, no así las modulaciones de baja frecuencia cardíaca y vascular.
4. Las respuestas regulatorias cardiovasculares de las mujeres con niveles normales de Hb pasan progresivamente de una interacción autonómica

recíproca con predominio vagal durante el primer trimestre del embarazo a una interacción autonómica con coinhibición durante el tercer trimestre.

5. Las interacciones simpático-parasimpático en los espacios autonómicos difirieron entre los grupos con diferentes niveles de Hb. Para los casos con niveles bajos de Hb, durante el segundo trimestre, se observó un desacoplamiento con inhibición simpática, mientras que en el tercer trimestre hay una coinhibición; para los casos con valores normales y altos de Hb en el segundo trimestre se obtuvo una respuesta recíproca con predominancia parasimpática, es decir, niveles más altos de Hb correspondieron a valores mayores de modulación parasimpática.
6. El efecto de la Hb sobre el sistema de control cardiovascular, de acuerdo con el modelo de ecuaciones estructurales aquí planteado, se presenta de tres posibles maneras: a) como un efecto directo sobre el sistema autonómico parasimpático (C_{aO_2} en covarianza con SV); b) por un efecto indirecto sobre barorreceptores, ya que al aumentar el hematocrito también se eleva la viscosidad sanguínea y consecuentemente la presión arterial; y c) por un efecto directo sobre quimiorreceptores a partir del C_{aO_2} , alterando las interacciones simpático-vagales como puede observarse en el espacio autonómico y en los índices de modulación autonómica cardiovascular B_{RR}/A_{RR} , B_{PS}/A_{RR} y B_{PD}/A_{RR} .
7. La respuesta autonómica cardiovascular a la condición hiperóxica normobárica de mujeres embarazadas normales residentes de la altitud media

(Ciudad de México) presenta una mayor modulación vagal, sin cambio aparente en la respuesta simpática.

De esta manera, en el caso materno se encontraron en esta investigación relaciones significativas de las variables hematológicas con las variables cardiovasculares y los índices de modulación autonómica. El efecto en la presión arterial es a través del hematocrito y se considera que en los índices autonómicos cardiovasculares el efecto es principalmente vagal con una relación directa con el contenido de oxígeno para el rango estudiado de valores de Hb.

La población evaluada en esta tesis fue de bajo riesgo obstétrico, además de que los niveles de Hb observados estuvieron en un rango relativamente acotado. Así, las variaciones en los niveles de Hb estudiados no fueron muy grandes, en especial si es que se considera el comportamiento de la curva de Hb descrito en esta tesis para la población involucrada y no el reportado para otras poblaciones. De haber considerado los niveles referenciales o valores de corte de Hb reportados para otras poblaciones, la incidencia en nuestra población de bajos niveles de Hb en el tercer trimestre hubiera sido mayor. Es de notar que los resultados y modificaciones encontrados fueron consistentes con alteraciones moderadas en la concentración de Hb. Es posible que de haber tenido casos con alteraciones severas en los niveles de Hb, los cambios autonómicos maternos hubiesen sido mayores, con efectos autonómicos notorios en el feto. De esta forma, queda pendiente tal consideración para evaluar el comportamiento autonómico materno y fetal en casos de anemia o policitemia severa. En suma, dentro del rango estudiado de variaciones en los

niveles de Hb se produjeron ajustes en el comportamiento autonómico de la madre, aparentemente sin cambios en el comportamiento autonómico del feto y sin evidencias de problemas obstétricos ni perinatales en la madre ni en el feto. Se asume que estos efectos son ajustes fisiológicos con una regulación autonómica cardiovascular adecuada para mantener la homeostasia materna y fetal. Cabe señalar, sin embargo, que no fueron considerados otras posibles consecuencias asociadas a variaciones en los niveles de Hb; por ejemplo, el bienestar materno durante y después del nacimiento ha sido poco evaluado y una condición de niveles bajos de Hb podría significar un mayor riesgo para la madre que para el feto y dificultades para el cuidado del recién nacido.

Apéndice A. Definición de umbrales de Hb por complicaciones en el embarazo o nacimiento

Para definir umbrales basados en la presencia de complicaciones posiblemente asociadas con la concentración de Hb o el Hct, se calcularon las curvas ROC utilizando todos los registros capturados para el Estudio I. A partir de la información del recién nacido y de las complicaciones, se separaron tres grupos: sujetos que no presentaron problemas, sujetos que presentaron problemas pero no hipertensivos, sujetos que presentaron problemas incluyendo los hipertensivos. Se obtuvieron los cuartiles de la concentración de Hb y del hematocrito (Hct). Tanto para la Hb como para el Hct, con los datos de los sujetos pertenecientes a los cuartiles uno al tres y con los grupos sin problemas y con problemas pero no hipertensivos, se determinaron las curvas ROC para definir el umbral entre los niveles bajo e intermedio. El mismo procedimiento se siguió para calcular el umbral entre los niveles intermedio y alto, pero utilizando los cuartiles dos al cuatro y los grupos sin problemas y con problemas incluyendo los hipertensivos.

Las curvas ROC por trimestre no mostraron una dependencia clara entre los efectos adversos al nacimiento y los valores de concentración de Hb o hematocrito maternos, por lo que no permitieron definir en forma adecuada los umbrales para los niveles de estas variables (Figuras 13 y 14). Cabe recalcar que la población estudiada es de bajo a mediano riesgo, por lo que la incidencia de problemas fue baja. Sin embargo, si se observa un leve efecto de los valores bajos de Hb para el

primer trimestre y valores altos tanto de Hb como de hematocrito para el primero y segundo trimestre de embarazo. Para los valores bajos esto concuerda con la literatura, donde los principales efectos reportados son cuando la anemia se presenta en primer o segundo trimestre [10].

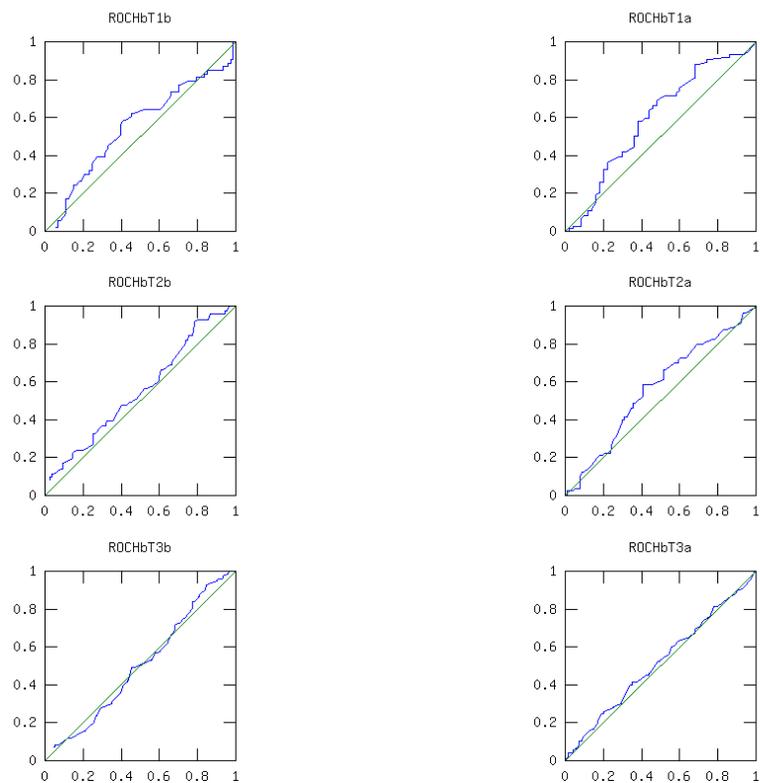


Figura 13. Curvas ROC para la concentración de hemoglobina en cada trimestre del embarazo. Del lado izquierdo para los valores bajos y del derecho, para los altos.

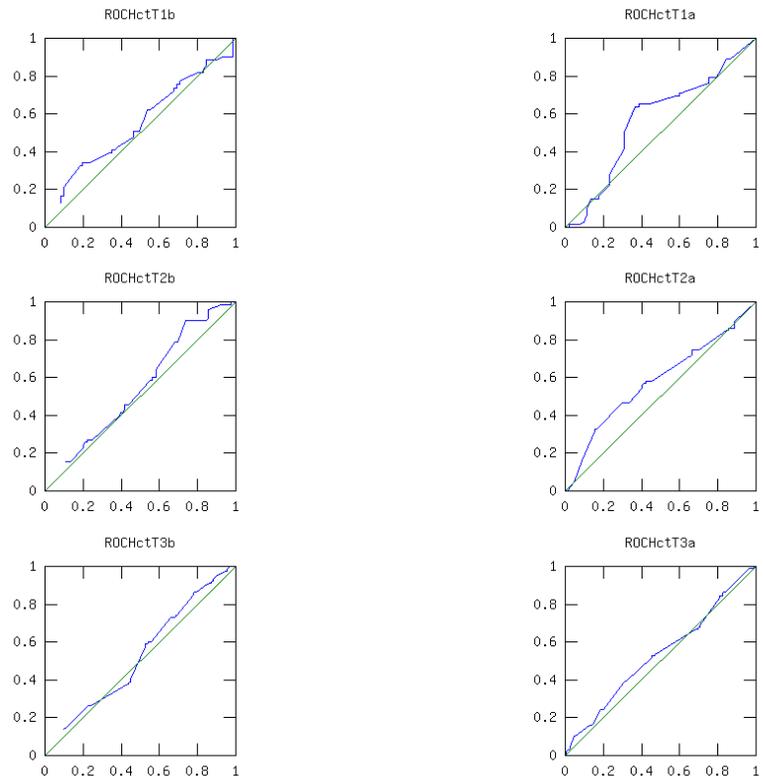


Figura 14. Curvas ROC para el hematocrito en cada trimestre del embarazo. Del lado izquierdo para los valores bajos y del derecho, para los altos.

Apéndice B. Escala de valoración del riesgo perinatal PREVIGEN

SISTEMA PARA DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL

OBJETIVOS

El Sistema de Evaluación de Riesgo Perinatal CIMI-  se aplica fácilmente y con mínimos recursos para:

1. **Detectar** tempranamente los factores de riesgo en cualquier etapa de la vida reproductiva.

2. **Especificar** la atención materno infantil que se requiere de acuerdo con el riesgo calificado.

3. **Facilitar** el funcionamiento del Sistema de Atención Perinatal por niveles progresivos para gestionar los servicios necesarios de acuerdo al riesgo y en los lugares apropiados.

Nivel I	Atención Primaria	Riesgo Bajo	Verde	
Nivel II	Atención Secundaria	Riesgo Medio	Amarillo	
Nivel III	Atención Especializada	Riesgo Alto	Rojo	

4. **Propiciar** la referencia y contrarreferencia oportuna y justificada.

5. **Utilizar** un sistema codificado integral que permite evaluar la operatividad y eficacia del Sistema de Atención: Investigación Operativa.

6. **Contribuir** con el Sector Salud al cumplimiento de sus objetivos y programas en el ciclo de vida.

7. **Incidir** en el personal de salud y los usuarios de servicios para la preservación de la salud mediante el cuidado, la detección y la prevención (proceso cultural).

8. **Operar** recursos para el cumplimiento de objetivos de  y CIMI : “Disminuir los defectos al nacimiento” y “Lograr el nacimiento de niños sanos”.

2

INSTRUCTIVO

El sistema consta de:

- 9 Guías para detectar y calificar riesgos (PREVI  I al IX).
- 1 Cédula de referencia (PREVI  77).
- 1 Cédula de contrarreferencia (PREVI  88).
- 1 Cédula de registro de datos precodificada (PREVI  99).

Las guías deben utilizarse para buscar sistemáticamente los factores de riesgo que pueden presentarse en cada etapa de la vida reproductiva.

Los datos positivos de Riesgo (*Amarillo y Rojo*) deben anotarse en el apartado correspondiente del PREVI  99 y deben además ser anotados y comentados en la Nota de Evolución del Expediente Clínico.

Ejemplo: *Apagar 5 a los 5 minutos de vida.*

Se debe anotar en PREVI  99 en el apartado PREVI  VI, el número 25 que corresponde a la clave del factor de riesgo y la letra A que lo califica en *Amarillo o Riesgo Medio*.

Ejemplo: *Ingreso en Trabajo de Parto con ruptura de membranas de 17 horas.*

Se debe anotar en el PREVI  99 en el apartado PREVI  IV (Inicial en el Trabajo de Parto), el número 14 que corresponde al factor de riesgo y la letra R que lo califica en *Rojo o Riesgo Alto*.

Ejemplo: *Tensión Arterial de 170/110 en el 4to. mes del embarazo.*

Se anota en PREVI  99 en el apartado PREVI  III (Evolución del embarazo), los números 01 y 02 que corresponden a las claves del factor de riesgo y la letra R que corresponde a la calificación *Rojo o Riesgo Alto*, esta anotación se hace en el renglón de las 16 semanas de gestación.

El PREVI  99 debe integrarse al expediente clínico.

3

CÉDULA DE REFERENCIA

(PREVI  77)

Sirve para enviar a otro nivel al usuario que así lo amerite. (Llenar todos los datos que se piden y recordar que el envío debe ser en "Las mejores condiciones" de seguridad, oportunidad y justificación). Una copia debe integrarse al expediente, y el original se entrega al usuario o familiar para que gestione la atención en el lugar al que se envía.

Antes de indicar la referencia, valore los recursos materiales, técnicos y humanos con los que usted cuenta en su unidad de trabajo y solo que **NO disponga de lo necesario para la solución del problema haga la referencia.**

CÉDULA DE CONTRARREFERENCIA

(PREVI  88)

En ella se registran los datos correspondientes en el lugar de nacimiento o solución del problema y se envía una copia (clara y detallada) al sitio en que se lleva a cabo la Atención Primaria de la Familia.

Esta cédula o una copia de ella, debe quedar integrada al expediente del niño (a).

Las guías para detección y evaluación de riesgo deben estar en los lugares donde van a ser utilizadas para consultar y recabar todos los datos contenidos en ella (Consultorios, bolsillo).

No forman parte del Expediente, deben estar disponibles en las áreas de trabajo correspondientes.

CÉDULA DE RESUMEN INTEGRAL DE RIESGO PERINATAL

(PREVI  99)

En ella se registran los datos codificados correspondientes a los riesgos detectados, solo amarillo y rojo.

Esta Cédula debe anexarse al expediente y servirá para la investigación operativa y epidemiológica de los Defectos al Nacimiento y los factores de riesgo.

4

01. Nivel socioeconómico	● Medio y alto	● Bajo	● Muy bajo
02. Escolaridad (años aprobados)	● 6 y más	● 1 a 5	● Cero
03. Edad (años)	● 20-30	● 15-19	● 14 y menos
04. Edad (años)		● 31-35	● 36 y más
05. Estatura cms.	● 150 y más	● 145-149	● 144 y menos
06. Estado civil	● Casada	● Soltera	● Sin cónyuge
07. Estado civil	● Unión libre	● Viuda	
08. Paridad	● 1 a 3	● Nulipara	
09. Paridad		● 4 y más	
10. Partos Anteriores	● Normal	● Difícil	● Traumático
11. Intervalo intergenésico	● 1 a 2 años	● Menos de 1 año	
12. Abortos	● No	● 1 a 2	● Más
13. Nacido Muerto	● No	● 1 a 2	● Más
14. Hijos con peso bajo	● No	● 1 a 2	● Más
15. Hijos con malformaciones	● No	● 1 a 2	● Más
16. Hijos prematuros	● No	● 1 a 2	● Más
17. Muertes Neonatales	● No	● 1 a 2	● Más
18. Diabetes	● No	● Controlada	● Activa
19. Hipertensión	● No	● Controlada	● Activa
20. Epilepsia	● No	● Controlada	● Activa
21. Cardiopatía	● No	● Controlada	● Activa
22. Enfermedades del Tiroides	● No	● Controlada	● Activa
23. Enfermedades renales	● No	● Controlada	● Activa
24. Consanguinidad	● No	● Sí	
25. Retraso Mental	● No	● Sí	
26. Exposición de Radiaciones	● No	● Sí	
27. Carga de Trabajo	● Normal	● Excesivo	● Exagerado
28. Exposición a Tóxicos	● No	● Sí	
29. Desnutrición	● No	● Moderada I	● Grave II
30. Anemia Hb. en gramos	● 11 y más	● 8 a 10.9	● Menos de 8
31. Alcoholismo	● No	● Sí	
32. Tabaquismo	● No	● Sí	
33. Otras farmacodependencias	● No	● Tuvo	● Actual
34. Toxoplasmosis	● No	● Tuvo	● Actual
35. Rubéola	● Tuvo		● Actual
36. Citomegalovirus	● No		● Sí
37. Herpes	● No		● Sí
38. Sífilis	● No	● Tuvo	● Actual
39. S.I.D.A.	● No	● Sospecha	● Sí
40. Otros especifique _____			● _____

● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

EVALUACIÓN DE RIESGO REPRODUCTIVO A MUJERES EN EDAD FÉRTIL NO EMBARAZADAS

PREVI  I

I. DATOS GENERALES

01. Edad (años) ● 20 a 30 ● 15 a 19 ● 14 y menos
 02. Edad (años) ● 31 a 35 ● 36 y más
 03. Peso al inicio (kg) ● 51 a 64 ● 65 a 75 ● 76 y más
 04. Peso al inicio (kg) ● 41 a 50 ● 40 y menos
 05. Estatura cms. ● 1.50 y más ● 1.45-1.49 ● 1.44 y menos
 06. Nivel Socioeconómico ● Alto y medio ● Bajo ● Muy bajo
 07. Estado civil ● Casada ● Soltera ● Sin cónyuge
 08. Estado civil ● Unión libre ● Viuda ● Sin cónyuge
 09. Actitud ● Adecuada ● Inadecuada ● Muy alterada

II. ANTECEDENTES

10. Paridad ● 1 a 3 ● 4 a 6
 11. Paridad ● Normal ● Nulípara ● Traumático
 12. Parto anterior ● No ● Difícil ● 2 y más
 13. Abortos consecutivos ● No ● Una ● 2 y más
 14. Cesáreas previas ● No ● Una ● 2 y más
 15. Parto Pretérmino ● No ● Sí ● 2 y más
 16. Preeclampsia-eclampsia ● No ● Sí ● 2 y más
 17. Hijos de 250 g. y menos ● No ● Uno ● Sí
 18. Hijos de 4000 g. y más ● No ● Uno ● 2 y más
 19. Muertes Perinatales ● No ● Sí ● 2 y más
 20. Hijo malformado ● No ● Sí ● 2 y más
 21. Cirugía previa pélvica ● No ● Ginecológica ● Útero

III EMBARAZO ACTUAL

22. Consanguinidad ● No ● Sí
 23. Factor Rh. ● Positivo ● Negativo ● Inmunizada ● Menos de 8
 24. Hemoglobina en g. ● 11 y más ● 8 a 10.9 ● Menos de 8
 25. Tabaquismo ● No ● Sí
 26. Alcoholismo ● No ● Sí
 27. Toxicomanías ● No ● Sí
 28. Amenaza de aborto (menos de 22 semanas) ● No ● Controlada ● Activa
 29. Amenaza de parto pretérmino (23 a 36 semanas) ● No ● Controlada ● Activa
 30. Hemorragia Ginecológica ● No ● Controlada ● Activa
 31. Cardiopatía ● No ● Controlada ● Activa
 32. Nefropatía ● No ● Controlada ● Activa
 33. Diabetes ● No ● Controlada ● Activa
 34. Hipertensión crónica ● No ● Controlada ● Activa
 35. Hipertensión del embarazo ● No ● Controlada ● Activa
 36. Ruptura de membranas ● No ● 12 hs. y menos ● 13 hs. y más
 37. Otros especifique: _____ ● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

EVALUACIÓN INICIAL DE RIESGO PERINATAL EN LA PRIMERA CONSULTA DE EMBARAZO

PREVI  II

01. Presión arterial Sistólica ● 80 – 139 ● 140 – 160 ● 161 y más
 02. Presión arterial Diast. ● 60 - 90 ● 91 – 109 ● 110 y más
 03. Aumento de peso (kg/mes) ● 1 a 1.5 ● 1.6 a 2.9 ● 3.0 y más
 04. Aumento de peso (kg/mes) ● Sin aumento ● Disminución
 05. Aumento F.U. (cms/mes) ● 3 a 5 ● 6-7 ● 8 y más
 06. Aumento F.U. (cms/mes) ● 1-2 ● No aumento
 07. Líquido amniótico (cant.) ● Normal ● Moderado ↑ ● Exagerado ↑
 08. Líquido amniótico (cant.) ● Moderado ↓ ● Exagerado ↓
 09. Movimientos fetales ● Normal ● Moderado ↑ ● Exagerado ↑
 10. Movimientos fetales ● Moderado ↓ ● Exagerado ↓
 11. Hemorragia genital ● No ● Mínima ● Regular Intensa
 12. Membranas ovulares ● Integras ● Rotas 12 hs. y menos ● Rotas 13 hs y más
 13. Contracciones uterinas antes de 37 semanas (por hora) ● 1 y menos ● 2 a 3 ● 4 y más
 14. Aborto (menos de 22 sem.) ● No ● Amenaza ● En evolución
 15. Parto Pretérmino (22-36 sem) ● No ● Amenaza ● En evolución
 16. Infección Urinaria ● No ● Controlada ● Activa
 17. Otras alteraciones maternas Especifique: _____ ● _____ ● _____
 18. Otras alteraciones fetales Especifique: _____ ● _____ ● _____
 19. Otros especifique: _____ ● _____ ● _____

● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL EN CADA CONSULTA DURANTE LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO

PREVI  III

01. Riesgo en el embarazo	● Bajo	● Medio	● Alto	
02. Emotividad Edo. psicológico	● Tranquila	● Excitada	● Sin control	
Actividad Uterina Contracciones	03. Frecuencia (10')	● 3 a 4	● Menos de 3	
	04. Intensidad	● Normal	● Baja	
	05. Duración Seg.	● 40 a 60	● 61 a 90	
	06. Tono	● Normal	● Hipotónico	
07. Dilatación cérvix cm/hora	● 1-2	● 3 y más	● Estacionaria	
	Frecuencia Cardíaca Fetal	08. Basal	● 121 - 150	● 111-120
		09. Basal	● 151-160	● 161 y más
		10. Ritmo	● Dip I	● Dip Variable
11. Valoración respuesta fetal	● Reactiva	● No reactiva	● Bradicardia	
12. Valoración respuesta fetal		● Taquicardia		
13. Pelvis	● Útil	● Limite o dudosa	● Desproporción	
14. Membranas	● Integras	● Rotas 12 hs. y menos	● Rotas 13 hs. y más	
			● Otras	
15. Presentación	● Cefálica		● 2 y más	
16. No. de fetos	● Uno			
Líquido Amniótico	17. Cantidad	● Normal	● Regular	
	18. Cantidad		● Poli ↑	
	19. Color	● Claro	● Verdoso	
	20. Color		● Verde osc.	
21. Calidad	● Grumoso	● Amarillento	● Rojizo	
		● Emulsión	● Sin grumos	
22. Peso calculado (J. Toshach)	● 2500-3499	● 2000-2499	● Menos 2000	
23. Peso calculado (J. Toshach)		● 3500-3999	● 4000 y más	
24. Placenta. Inserción	● Normal	● Baja marginal	● Previa	
25. Cordón. Compresión	● Sin datos	● Sospecha	● Positivo	
26. Malformaciones	● No	● Maternas	● Fetales	
27. Madre. Complicaciones	● No	● Controladas	● Sin control	
28. Otros especifique:	_____	_____	_____	

EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL EN EL INICIO DEL TRABAJO DE PARTO
PREVI Gen IV

● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

01. Riesgo en PREVI Gen IV	● Bajo	● Medio	● Alto
02. Frecuencia cardíaca fetal	● 121-150	● 111-120	● 110 y menos
03. Frecuencia cardíaca fetal		● 151-160	● 161 y más
04. Valoración respuesta fetal	● Reactivo	● No reactivo	● Bradicardia
05. Valoración respuesta fetal		● Taquicardia	
06. Tono uterino	● Normal	● Hipotonía	● Hipertonía
07. Frecuencia cont. en 10 min.	● 2 a 4	● Incoordinación	● Taquisistolia
08. Duración seg.	● 40-60	● Menos de 40	● 61 y más
09. Dilatación cervical cm/hora	● 1-2	● 3 y más	● Estacionaria
10. Descenso Presentación	● Normal	● Rápida	● Difícil
11. Temperatura G.C.	● 36-37	● Menos de 36	● Más de 37
12. T/A. Sistólica	● 80-139	● 140 a 160	● 161 y más
13. T/A Diastólica	● 60-90	● 91 a 109	● 110 y más
14. Membranas	● Integras	● Rotas 12 hs. y menos	● 13 hs. y más
		● Oxitocina	● Oxitocina y otros
15. Inducción	● No		
16. Anestesia	● No. Local	● Regional	● General
17. Uteroinhibidores	● No		● Si
18. Parto atendido en:	● Cama	● Expulsión	● Quirófano
19. Episiotomía	● Si	● Desgarros	
20. Fórceps	● No	● Profiláctico	● Indicado
21. Duración del T.P. hs.	● Menos de 6	● 6-8	● 9 y más
22. Alumbramiento	● Espontáneo	● Dirigido	● Manual
23. Acretismo placentario	● No		● Si
24. Hemorragia	● Normal	● Moderada	● Excesiva
25. Otros especifique	_____	_____	_____

EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL EN LA EVOLUCIÓN DEL TRABAJO DE PARTO

PREVI Gen V

● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

I. ANTECEDENTES

01. Riesgo en el embarazo ● Bajo ● Medio ● Alto
 02. Riesgo en el parto ● Bajo ● Medio ● Alto

II. TRABAJO DE PARTO Y PARTO

03. Duración dilatación ● Normal ● Muy rápida ● Prolongada
 04. Duración expulsivo ● Normal 1-2 hs. ● Muy rápido ● Prolongado
 05. Ruptura de membranas ● 6 hs. y menos ● 7-12 horas ● 13 y más
 06. Líquido amniótico ● Con grumos ● Emulsionado ● Sin grumos
 07. Líquido amniótico ● Claro ● Sanguinolento ● Con sangre
 08. Líquido amniótico ● Claro ● Amarillento ● Verdoso
 09. Líquido A. Cantidad ● Normal ● Regular ↑ ● Exagerado ↑
 10. Líquido A. Cantidad ● Normal ● Regular ↓ ● Exagerado ↓
 11. Placenta desprendida ● No ● Desprend. prematuro
 12. Placenta peso ● Normal ● Aumentado ● Muy bajo
 13. Placenta infartos ● No ● Aislados ● Múltiples
 14. Cordón cms. ● 31-60 ● 61 y más ● 30 y menos
 15. Cordón posición ● Normal ● Circular laxa ● Circular apretado
 16. Anestesia ● No y B.P.D. ● Analgesia ● General ● Pélvico
 17. Parto ● Cefálico ● Fórceps prog. ● Fórceps urg. ● Cesárea urg.
 18. Nacimiento ● Parto ● Fórceps prog. ● Fórceps urg. ● Cesárea urg.
 19. Nacimiento ● Parto ● Fórceps prog. ● Fórceps urg. ● Cesárea urg.
 20. Trauma fetal ● No ● Sí

III NEONATO

21. Peso en gramos ● 2500-3499 ● 2000-2499 ● Menos de 2000
 22. Peso en gramos ● 3500-3999 ● 4000 y más
 23. Edad gest. Capurro (sem) ● 37-41 ● 33-36 ● 32 y menos
 24. Edad gest. Capurro (sem) ● 07-10 ● 04-06 ● 42 y más
 25. Apgar 5to. minuto ● Normales ● Moderadas ● 01-03
 26. Reanimación, maniobras ● No ● Sospecha ● Intensivas ● Positivo
 27. Signos de infección ● No ● Moderado ● Severo
 28. Sufrimiento fetal ● No ● Menor ● Mayor
 29. Malformaciones ● No ● Mayor
 30. Otros especifique: _____ ● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL AL NACIMIENTO EN EL RECIÉN NACIDO

(Se aplica en los primeros 15 minutos)

PREVI  VI

01. Riesgo en PREVI  VI ● Bajo ● Medio ● Alto
 02. Pérdida de peso ● Hasta 8% ● 9-12% ● 13% y más
 03. Control de temperatura ● Sí ● No
 04. Alimentación ● Al seno ● Otra
 05. Dispepsia ● No ● Moderada ● Severa
 06. Onfalitis ● No ● Sí
 07. Ictericia ● Leve ● Moderada ● Severa
 08. Succión deglución ● Normal ● Fatiga ● Anormal
 09. Llanto ● Normal ● Agudo ● Débil
 10. Convulsiones ● Ausentes, ● Focal ● Generalizada
 11. Respuesta. Examen. ● Normal ● Agitación ● Letargo
 12. Fontanelas ● Normal ● Deprimida ● Tensa
 13. Tono muscular ● Normal ● Hipertónico ● Hipotónico
 14. Movimientos anormales ● No ● Temblor ● Clónicos
 15. Opistótonos ● No ● Sí
 16. Asimetría postural ● No ● Sí
 17. Cadereca ● Normal ● Abducción ● Ortolani pos.
 18. Presión ● Con jalón ● Sin jalón ● Ausente
 19. Búsqueda ● Normal ● Limitada ● Ausente
 20. Moro ● Normal ● Asimétrico ● Ausente
 21. Endereza miembros inferiores ● Normal ● Incompleto ● Ausente
 22. Cabeza sigue tronco ● Sí ● No
 23. Marcha ● Normal ● Incompleta ● No
 24. Otros especifique: _____ ● Riesgo Bajo ● Riesgo Medio ● Riesgo Alto

EVALUACIÓN DE RIESGO PERINATAL EN EL RECIÉN NACIDO DE 0-6 DÍAS

PREVI  VII

Apéndice C. Formato de consentimiento informado

CARTA INFORMATIVA
PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN PARA LA VIGILANCIA CLINICO-FISIOLOGICA
MADRE-HIJO



Centro de Investigación Materno Infantil



Instituto Nacional de Pediatría



Instituto Nacional de Cardiología



Casa abierta al tiempo

Universidad Autónoma Metropolitana

Por medio de la presente, nos permitimos invitarlos a participar en el **Programa de Investigación para la Vigilancia Clínico-Fisiológica Madre-Hijo** durante el embarazo, el puerperio y el seguimiento del neurodesarrollo que se realiza en el Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGen), en colaboración con el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el Instituto Nacional de Cardiología (INC) y la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidades Iztapalapa y Xochimilco (UAM-I y UAM-X).

Importancia y objetivos del Programa de Investigación

El embarazo es un periodo de tiempo durante el cual la mujer experimenta múltiples cambios físicos y fisiológicos, para los cuales su cuerpo está preparado; sin embargo, existen pocos estudios que establezcan las condiciones particulares en la población mexicana de dichos cambios maternos a lo largo del embarazo y de la recuperación postparto, así como las condiciones óptimas para el desarrollo del bebé, antes y después del nacimiento.

CIMIGen es una institución mexicana que promueve y propicia la salud materno-infantil mediante la aplicación de estrategias básicas de promoción de la salud y de detección y clasificación de factores de riesgos perinatales. En su lucha contra los defectos al nacimiento, CIMIGen ha implementado programas de enseñanza, de atención integral, de proyección social, administrativos y de investigación que lo han colocado como uno de los modelos más exitosos a nivel latinoamericano para lograr el nacimiento de niños sanos. Dentro de estos programas, CIMIGen considera de gran importancia el desarrollo de investigación orientada a identificar y validar científicamente factores de riesgo perinatal, así como la vigilancia médica y tecnológica del bienestar materno e infantil.

El **Programa de Investigación** que aquí se propone tiene los siguientes objetivos:

1. Generar bases de datos con información clínica y registros fisiológicos perinatales de la comunidad que asiste para atención obstétrica, perinatal y pediátrica al CIMIGen.
2. Identificar indicadores fisiológicos de bienestar materno e infantil en las diferentes etapas de evolución del embarazo y el puerperio.
3. Validar científicamente la utilidad de factores de riesgo perinatal.
4. Contribuir en la prevención de secuelas asociadas con los distintos grados de riesgo perinatal mediante la detección, seguimiento y manejo tempranos.
5. Analizar el patrón de crecimiento y desarrollo psicomotor de los niños con distintos grados de desarrollo perinatal que aporten datos útiles a otros servicios asistenciales para la atención de niños con problemas.
6. Desarrollar tecnología médica no-invasiva para fortalecer la vigilancia madre-hijo.
7. Formar y capacitar profesionales de la salud en el área de atención madre-hijo.

¿Cuál es el plan general del Programa?

Obtener información clínica y fisiológica mediante la realización de estudios en los siguientes momentos

- a) En cada trimestre del embarazo (antes de la semana 36).
- b) En el embarazo a término (entre las semanas 37 a 42).
- c) Durante el trabajo de parto.
- d) A las 24 horas y a los 30, 90 y 180 días después del nacimiento.

Los estudios maternos para los momentos a, b y d se realizarán en dos condiciones:

- a) Acostada manteniendo el tórax a 45°.
- b) Recargada sobre una mesa inclinada a 70°.

Durante el trabajo de parto los estudios se realizarán en la posición más cómoda para la madre.

Los estudios en el recién nacido o en el infante se realizarán estando el bebé acostado y dormido en su cuna, en presencia de la madre. Los estudios infantiles incluyen la videograbación de su conducta.

¿Cuáles son los estudios específicos que se realizarán como parte del Programa?

Los estudios dependerán de la etapa de ingreso y aceptación al programa, de manera que Ud. podrá participar en cualquiera o en todos los estudios que corresponden a las siguientes 9 etapas:

Etapas 1, 2, 3 y 4 (durante cada trimestre y en el embarazo a término):

- a) Composición corporal materna.
- b) Electrocardiograma materno estándar.
- c) Electrocardiograma materno-fetal (registro abdominal).
- d) Oximetría materna superficial en dedo.
- e) Presión arterial materna continua e indirecta.
- f) Ultrasonido obstétrico (perfil biofísico, crecimiento fetal).
- g) Dependiendo de la disponibilidad de tiras reactivas, hemoglobina y glucosa sanguínea materna.

Etapa 5 (durante el trabajo de parto):

- a) Oximetría materna superficial en dedo.
- b) Electrocardiograma materno-fetal (registro abdominal).
- c) Electrohistograma multicanal (9-12 derivaciones).

Etapa 6 (a las 24 horas después del nacimiento):

- a) Composición corporal materna.
- b) Electrocardiograma materno, estándar y de varios minutos.
- c) Oximetría materna superficial en dedo.
- d) Presión arterial materna continua e indirecta.
- e) Electrocardiograma del recién nacido, plano frontal y de varios minutos.
- f) Electroencefalograma del recién nacido.
- g) Oximetría superficial del recién nacido.
- h) Escala de neurodesarrollo del recién nacido.

Etapas 7, 8 y 9 (a los 30, 90 y 180 días después del nacimiento):

- a) Composición corporal materna.
- b) Electrocardiograma materno, estándar y de varios minutos.

- c) Oximetría materna superficial en dedo.
- d) Presión arterial materna continua e indirecta.
- e) Electrocardiograma infantil, estándar y de varios minutos.
- f) Electroencefalograma infantil (12 derivaciones).
- g) Oximetría superficial infantil.
- h) Escala de neurodesarrollo infantil.

¿Cuál es la duración de los estudios a realizar en cada etapa del Programa?

La duración estimada de los estudios a realizar en cada etapa será de una a una hora y media, con excepción de los estudios en la etapa 5 donde la duración total de los estudios dependerá de la evolución de su trabajo de parto.

¿Se debe participar en todas las etapas del Programa?

Usted puede elegir todas, o sólo alguna o algunas de las 9 etapas mencionadas. Además, podrá elegir que los estudios después del nacimiento sean realizados sólo a usted, a su hijo(a) o a ambos(as).

¿Cuál sería su participación en el Programa?

Su participación es muy importante y consiste en:

1. Asistir puntualmente a las citas programadas durante su embarazo y acceder a las evaluaciones correspondientes (Etapas 1, 2, 3 y 4).
2. Acceder a la evaluación durante el trabajo de parto (Etapa 5).
3. Acceder a la evaluación de usted y/o de su hijo(a) a las 24 horas del nacimiento (Etapa 6).
4. Asistir puntualmente a las 3 citas programadas, a los 30, 90 y 180 días después del nacimiento, y acceder a las evaluaciones correspondientes de usted y/o de su hijo(a) (Etapas 7, 8 y 9).
5. Proporcionar los datos médicos y socio-económicos solicitados.
6. Programar y permitir una visita, de aproximadamente una hora, en su hogar a los seis meses después del nacimiento para observar el comportamiento de su hijo(a).

¿Cuáles son los beneficios por su participación en el Programa?

1. Tener mayor acercamiento al proceso de su embarazo mediante estudios adicionales que ofrezcan información para su seguimiento en CIMIGen.
2. La oportunidad de detección temprana de eventos sugestivos de anormalidad durante el embarazo y cualquier desviación del crecimiento y desarrollo psicomotor después del nacimiento de su hijo(a). En caso de detección de eventos con sospecha de anormalidad, estos serán comunicados inmediatamente a su médico o licenciada tratante en CIMIGen.
3. La oportunidad de ser incluido en el Programa de Cuidado Integral del Niño del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo del Instituto Nacional de Pediatría en caso de que su hijo(a) lo requiera.
4. A largo plazo el beneficio será contribuir en la identificación de condiciones adecuadas de bienestar materno-infantil de nuestra comunidad y, consecuentemente, en la prevención de problemas de salud que pudieran presentarse durante los periodos pre-, intra- y post-parto.

¿Existe algún riesgo por los estudios que se realicen?

El riesgo es similar al que se tiene por evaluaciones clínicas habituales. Todas las pruebas y estudios que se llevan a cabo dentro del Programa de Investigación son no-invasivos y realizados por personal debidamente capacitado. A la fecha, no se conocen efectos adversos

sobre la madre ni sobre el bebé de ninguna de las técnicas y procedimientos que se utilizarán. Durante la punción en el dedo para la obtención de sangre habrá la molestia habitual en la zona. Durante la prueba de inclinación, algunas madres podrían sentir mareo que se resuelve con el regreso a la posición acostada.

¿Cuáles son los derechos al participar en este Programa de Investigación?

Es importante aclarar que usted tiene toda la libertad para NO aceptar o dejar de participar en el momento en que usted así lo desee, en este Programa de Investigación, sin que ello afecte la calidad de la atención de los servicios que usted reciba de CIMIGen.

En caso de aceptar participar en el programa de investigación, usted contará con los siguientes derechos:

1. Recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración o duda acerca del programa de investigación, sus riesgos u otros asuntos relacionados directamente con este Programa de Investigación.
2. Tener la seguridad de que se mantendrá la confidencialidad de la información proporcionada.
3. Gratuidad en las valoraciones y estudios realizados a usted y su hijo(a) que correspondan al Programa de Investigación para la Vigilancia Madre-Hijo durante el embarazo, el puerperio y el seguimiento del neurodesarrollo.

Programa específico. ¿En qué consiste el programa específico ?

En este momento estamos realizando un estudio específico en el que se busca la relación de las variables fisiológicas cardiovasculares maternas y fetales con la concentración de hemoglobina materna. Este programa se realiza como parte del programa general durante las etapas 1, 2, 3 y 4. Para participar, además de los estudios ya descritos, en la misma cita se obtendrán valores de fórmula roja de la biometría hemática a través del procedimiento habitual de toma de muestra sanguínea y su análisis en el laboratorio del CIMIGen. También se agrega una condición adicional: en posición acostada, manteniendo el tórax a 45°, se suministrará oxígeno a la madre por medio de puntas nasales a un flujo de 3 l/min. Al igual que en el programa general, el riesgo es similar al que se tiene por evaluaciones clínicas habituales y se mantienen todas los procedimientos de participación, beneficios y derechos del programa general.

Muchas gracias

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN PARA LA VIGILANCIA MADRE-HIJO DURANTE EL EMBARAZO, EL PUERPERIO Y SEGUIMIENTO DEL NEURODESARROLLO



Para ser aceptados en el **Programa de Investigación para la Vigilancia Clínico-Fisiológica Madre-Hijo** durante el embarazo, el puerperio y el seguimiento del neurodesarrollo deberán contestar las siguientes preguntas:

	Sí	No
¿Está(n) de acuerdo en acudir a las citas programadas durante su embarazo y que se le practiquen los estudios correspondientes a una o varias de las ETAPAS 1, 2 y 3 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en acudir a la cita programada hacia el final de su embarazo y que se le practiquen los estudios correspondientes a la ETAPA 4 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en que se le practiquen los estudios correspondientes al programa específico?		
¿Está(n) de acuerdo en que se le practiquen los estudios durante el trabajo de parto, correspondientes a la ETAPA 5 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en que se le practiquen estudios a Ud. y/o a su hijo a las 24 horas después del nacimiento, correspondientes a la ETAPA 6 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en acudir a 3 citas programadas después del nacimiento para que se practiquen los estudios maternos correspondientes a las ETAPAS 7, 8 y 9 del programa?		
¿Está(n) de acuerdo en que en las mismas 3 citas (ETAPAS 7, 8 y 9 del programa) después del nacimiento se le practiquen a su hijo(a) los estudios de neurodesarrollo y fisiológicos?		
¿Está(n) de acuerdo en que se haga una visita al hogar para observar el comportamiento de su hijo(a)?		
¿Está(n) de acuerdo en que todas las sesiones y evaluaciones que se le practiquen a su hijo(a) (Etapas 7, 8 y 9) sean videograbadas y utilizadas en la formación de profesionales de la salud?		
¿Ha(n) entendido la carta informativa?		
¿Ha(n) tenido oportunidad de preguntar y discutir en qué consiste su participación y la de su hijo(a)?		
¿Está(n) de acuerdo en que los datos recopilados de las evaluaciones de la madre y de su hijo(a) sean utilizados con fines de investigación, conservando la confidencialidad y el anonimato?		

En caso de decidir participar, por favor firmen la presente carta. Ello implica que aceptan consciente y voluntariamente participar en el *Programa de Investigación* dentro de las etapas que marcó con **SI**.

Madre (nombre completo): _____ Hijo(a) (nombre): _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Firma de consentimiento: _____

Padre o Tutor(a) (nombre completo): _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Firma de consentimiento: _____

Testigo 1 (nombre completo): _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Firma: _____

Testigo 2 (nombre completo): _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Firma: _____

México, D.F. a _____ de _____ de 20 ____.

Le agradecemos su disposición para participar y le recordamos que de no poder llegar puntualmente a las citas de este *Programa de Investigación*, éstas podrán ser reprogramadas si nos avisa con anticipación.

Apéndice D. Correlaciones entre las medidas hematológicas, cardiovasculares e índices de variabilidad cardiovascular con la edad gestacional

Tabla XV. Correlaciones de Pearson de la edad gestacional con las variables hematológicas, cardiovasculares y los índices de variabilidad.

Variables hematológicas	Edad Gestacional	Variables CV e índices temporales	Edad Gestacional	Índices espectrales de VCV	Edad Gestacional
Hb	-0.365**	LnM _{RR}	-0.452***	Ln B _{RR}	-0.261*
DHb	-0.077	M _{PS}	0.022	Ln A _{RR}	-0.373**
Hct	-0.426***	M _{PD}	-0.015	Ln T _{RR}	-0.375**
C _{aO₂}	-0.409***			Ln B _{RR} /A _{RR}	0.254*
		LnRMSSD	-0.433***	Ln B _{PS}	-0.216*
		LnDE _{RR}	-0.345***	Ln T _{PS}	-0.167
		DE _{PS}	-0.106	Ln B _{PS} /A _{RR}	0.209*
		DE _{PD}	-0.179	Ln SBR _{PS}	-0.044
				Ln B _{PD}	-0.226*
				Ln T _{PD}	-0.181*
				Ln B _{PD} /A _{RR}	0.267*
				Ln SBR _{PD}	0.234*

EG: Edad gestacional, Subíndices: RR periodo cardiaco, PS presión sistólica, PD presión diastólica; M: valor medio, DE: desviación estándar; RMSSD: raíz cuadrática media de las diferencias sucesivas del periodo cardiaco; Hb: concentración de hemoglobina, DHb: desviación del valor normal de hemoglobina por edad gestacional, Hct: hematocrito, C_{aO₂}: contenido arterial de oxígeno. * 0.01<p<0.05, ** 0.001<p<0.01, *** p<0.001

Apéndice E. Publicaciones y presentaciones en eventos académicos relacionadas

- Gaitán-González MJ, Echeverría-Arjonilla JC, Vargas-García C, Camal-Ugarte S, González-Camarena R. Valores de hemoglobina en mujeres embarazadas de la altitud media. *Salud Públ Méx*2013; 55(4):379-86
- “Variabilidad de la frecuencia cardiaca materna y fetal en mujeres con anemia durante el tercer trimestre del embarazo”. *La UAM en la Salud*, Ciudad de México, noviembre 2008.
- “Estimación y validación de la señal respiratoria obtenida a partir del ECG abdominal durante el embarazo”. *XXXII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*. Veracruz, octubre 2009.
- “Variabilidad de la frecuencia cardiaca materna a lo largo del embarazo en posiciones semirrecumbente y decúbito lateral izquierdo”. *XXXII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*. Veracruz, octubre 2009.
- “Algoritmo para el monitoreo de la frecuencia cardiaca materna y fetal en tiempo real a partir de un canal de electrocardiografía abdominal”. *XXXII Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica*. Veracruz, octubre 2009.
- “Anemia y embarazo” (Conferencia). *Centro de Investigación Materno Infantil CIMI-Gen*, México 2008.
- “Variabilidad de señales cardiovasculares” (Conferencia). *Simposium Nacional de Tecnotrónica*. Instituto Tecnológico de Morelia. Morelia 2009.
- “Análisis no estacionario de la variabilidad de señales cardiovasculares” (Conferencia). *5º Encuentro de la Red Nacional de Investigadores de Variabilidad de los Procesos Fisiológicos*. Ciudad de México, 2009.
- “Conceptos básicos de análisis de señales fisiológicas: métodos lineales” (Conferencia). *5º Encuentro de la Red Nacional de Investigadores de Variabilidad de los Procesos Fisiológicos*. Ciudad de México, 2009.
- “Comportamiento de la curva de hemoglobina materna durante el embarazo para una población de la altitud”. *CXI Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica*. Taxco, 2010.

- “Efecto de la hiperoxia normobárica aguda sobre los índices de variabilidad cardiovascular en el embarazo”. *XV Simposio de Ciencias de la Salud. Ciudad de México, 2010.*
- “Variables antropométricas y su relación con la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en el embarazo”. *XXXIII Congreso Nacional en Ingeniería Biomédica. León, 2010.*
- “No estacionaridad del periodo cardíaco materno a lo largo del embarazo”. *XXXIII Congreso Nacional en Ingeniería Biomédica. León, 2010.*
- “Comportamiento de dos factores de riesgo en CIMIGen. Hemoglobina y Peso corporal.” (Conferencia) *XX Simposio CIMIGen. Ciudad de México, 2010.*
- “Efecto de la hiperoxia normobárica aguda sobre los índices de variabilidad cardiovascular en embarazos de la altitud media”. *CXIV Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica. San Miguel de Allende, 2012.*
- “Anemia y embarazo”. (Conferencia). *Centro de Investigación Materno Infantil CIMI-Gen, México, 2013.*
- “Estadística y variabilidad cardiovascular” (Conferencia). *Semana de la estadística. Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México 2013.*
- “Concentración de hemoglobina materna y regulación autonómica cardiovascular en el embarazo”. *CXVII Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica, 2013.*
- “Espacio autonómico cardiovascular durante el reto ortostático en sujetos sanos”. *III Foro Institucional y I Congreso Nacional Universidad y la Salud. México, 2013.*

Referencias

1. Torgersen KL, Curran CA. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy. *Crit Care Nurs Q* 2006; 29:2-19.
2. Ciliberto CF, Marx GF. Physiological changes associated with pregnancy. *Update Anaesthesia* 1998; 9:1-6.
3. Geva T, Mauer MB, Strikera L, Kirshon B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J*, 1997; 133:53–9.
4. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*, 1998; 54: 2056–63.
5. Weissgerber TL, Wolfe LA. Physiological adaptation in early human pregnancy: adaptation to balance maternal-fetal demands. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006; 31:1-11.
6. Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:440-9.
7. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Hematol* 1985; 14:601-11.
8. Centers for Disease Control (CDC). CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38:400-4.
9. Knottnerus JA, Delgado LR, Knipschild PG, Essed GGM, Smits F. Haematologic parameters and pregnant outcome. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:461-6.
10. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(suppl):492S-500S.
11. Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ* 1995; 310:489-91.

12. Steer P. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1085S-7S.
13. Lu ZM, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter G, Blankson M. The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1991; 1:190-4.
14. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299: F1-F13.
15. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111: 1031-41.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
17. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension*. 1995; 25:1276-86.
18. Malpas SC, Leonard BL, Guild SJ, Ringwood JV, Navakatikyan M, Austin PC, et al. The sympathetic nervous system's role in regulating blood pressure variability. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001; 20:17-24.
19. Speranza G, Verlato G, Albiero A. Autonomic changes during pregnancy. Assessment by spectral heart rate variability analysis. *J Electrocardiol* 1998; 31:101-9.
20. Lucini D, Strappazzon P, Vecchia LD, Maggioni C, Pagani M. Cardiac autonomic adjustments to normal human pregnancy: insight from spectral analysis of R-R interval and systolic arterial pressure variability. *J Hypertension* 1999; 17:1899-1904.
21. Kuo CD, Chen GY, Yang MJ, Lo HM, Tsai YS. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy. *Br J Anaesth* 2000; 84:323-9.
22. Veglio M, Maule S, Cametti G, Cogo A, Lussiana L, Madrigale G, Pecchio O. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res* 1999; 9:123-7.
23. Hainsworth R, Drinkhill MJ, Rivera-Chira M. The autonomic nervous system at high altitude. *Clin Auton Res* 2007; 17:13-9.

24. Hainsworth R, Drinkhill MJ. Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Resp Physiol Neurobiol* 2007; 158:204–11.
25. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney* 2013; 20:209-14.
26. Chen GY, Kuo CD, Yang MJ, Tsai YS. Comparison of supine and upright positions on autonomic nervous activity in late pregnancy: the role of aortocaval compression. *Anaesthesia* 1999; 54:215-9.
27. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Hematol* 1985; 14:601-11.
28. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:125-36.
29. Koller O. The clinical significance of hemodilution during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37:649-52.
30. Cohen JH, Haas JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Pan Am J Public Health* 1999; 6:392-9.
31. World Health Organization. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1992.
32. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1995; 38:302-316.
33. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Anemia en “Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006”. México.
34. Casanueva E, De Regil LM, Flores-Campuzano MF. Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva. Historia de un problema no resuelto. *Salud Publica Mex* 2006; 48:166-175.
35. von Thempelhoff GF, Heilmann L, Rudig L, Pollow K, Hommel G, Koscielny J. Mean maternal second-trimester hemoglobin concentrations and outcome of pregnancy: a population based study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14:19-28.
36. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96:741-8.

37. Roman E, Simpson J, Ansell P, Lightfoot T, Mitchell C, Eden TO. Perinatal and reproductive factors: a report on haematological malignancies from the UKCSS. *Eur J Cancer* 2005; 41: 749–59.
38. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal Iron Deficiency and the Risk of Schizophrenia in Offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1136-44.
39. Walter T, Wessel N, Baumert M, Stepan H, Voss A, Faber R. Longitudinal analysis of heart rate variability in chronic hypertensive pregnancy. *Hypertens Res* 2005;28:113-8.
40. Faber R, Baumert M, Stepan H, Wessel N, Voss A, Walther T. Baroreflex sensitivity, heart rate, and blood pressure variability in hypertensive pregnancy disorders. *J Human Hypertension* 2004; 18:707–12.
41. González-Camarena R, Carrasco-Sosa S. Mecanismos funcionales de adaptación a la altitud, en *Fisiología. Células, órganos y Sistemas* Compilado por Muñoz-Martínez EJ, García X. Fondo de Cultura Económico, 1998. México.
42. Carrasco-Sosa S, Gaitan-Gonzalez MJ, Gonzalez-Camarena R, Yañez-Suarez O. Baroreflex sensitivity assessment and heart rate variability: relation to maneuver and technique. *Eu J Appl Physiol* 2005; 95: 265–75.
43. Berntson GG , Cacioppo JT, Quigle KS. Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychol Rev* 1991;98(4):459–87.
44. Berntson GG, Cacioppo JT, Quigle KS. Cardiac psychophysiology and autonomic space in humans: empirical consequences and conceptual implications. *Psychol Bull* 1993;114(2): 296-322.
45. Berntson GG. Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology* 2008; 45: 643–52.
46. Lewis ME, Al-Khalidi AH, Bonser RS, Clutton-Brock T, Morton D, Paterson D, et al. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol* 2001; 534:547–52.
47. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1385–90.

48. Chung DY, Sim YB, Park KT, Yi SH, Shin JC, Kim SP. Spectral analysis of fetal heart rate variability as a predictor of intrapartum fetal distress. *Int J Gynecol Obst* 2001; 73:109–116.
49. Ortiz-Pedroza MR. Arritmia respiratoria fetal a lo largo del embarazo y su relación con movimientos respiratorios y bienestar fetales. Tesis de doctorado. 2007. Universidad Autónoma Metropolitana.
50. van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Grönemeyer D. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenatal Diag* 2003; 23:909–16.
51. van Laar JO, Porath MM, Peters CH, Oei SG. Spectral analysis of fetal heart rate variability for fetal surveillance: review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:300–6.
52. Gaitán MJ, González R, Carrasco S, Vargas C. No-estacionaridad de los intervalos RR en mujeres con embarazo a término. II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica. FBME La Habana, Cuba. Septiembre 2001.
53. Sozën AB, Demirel S, Akkaya V, Kudat H, Tukek T, Yeneral M, Ozcan M, Guven O, Korkut F. Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J Auton Nerv Syst* 1998; 71:25–7.
54. Aytemir K, Aksoyek S, Buyukasik Y, Haznedaroglu I, Atalar E, Ozer N, Ovunc K, Ozmen F, Oto A. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B12 deficiency by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:975–8.
55. Yokusoglu M, Nevruz O, Baysan O, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Koz C, Cetin T, Hasimi A, Ural AU, Isik E. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:397–402.
56. Sangkatumvong S, Coates TD, Khoo MC. Abnormal autonomic cardiac response to transient hypoxia in sickle cell anemia *Physiol Meas* 2008; 29:655–68.
57. Franzoni F, Galetta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in beta-thalassemia major. *Haematologica* 2004; 89:233–4.
58. Dirren H, Logman MHGM, Barclay DV, Freire WB. Altitude correction for hemoglobin. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48:625–32.

59. Messmer K, Sunder-Plassmann L, Klövekorn WP, Holper K. Circulatory significance of hemodilution: rheological changes and limitations. *Adv Microcirc* 1972; 18:1–77.
60. Lauscher P, Kertscho H, Raab L, Habler O, Meier J. Changes in heart rate variability across different degrees of acute dilutional anemia. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:943–51.
61. Caulfield LE, Zavaleta N, Chen P, Merialdi M, DiPietro JA. Nutritional influences on maternal autonomic function during pregnancy. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; 34: 107–14.
62. Carrasco-Sosa S. Efectos de los cambios de la presión parcial arterial de oxígeno y en la glucosa sanguínea sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Tesis Doctorado en Ciencias Biológicas. UAM 1999.
63. Myers RE, Mueller-Heubach E, Adamsons K. Predictability of the state of fetal oxygenation from a quantitative analysis of the components of late deceleration. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:1083–94.
64. Min S, Ko H, Kim C. Power spectral analysis of heart rate variability during acute hypoxia in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81: 1001-5.
65. Gaziano EP. A study of variable decelerations in association with other heart rate patterns during monitored labor. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135(3):360–3.
66. Waring WS, Thomson AJ, Adwani SH, Rosseel AJ, Potter JF, Webb DJ, Maxwell SRW. Cardiovascular effects of acute oxygen administration in healthy adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42: 245–50.
67. Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol* 2006; 101: 809–16.
68. Graff B, Szyndlera A, Czechowicza K, Kucharskaa W, Graff G, Boutouyriec P, et al. Relationship between heart rate variability, blood pressure and arterial wall properties during air and oxygen breathing. *Auton Neurosc: Basic and Clinical* 2013; 178:60–6.
69. Lauscher P, Kertscho H, Enselmann P, Lauscher S, Habler O, Meier J. Effects of alterations of inspiratory oxygen fractions on heart rate variability. *Br J Anaesth* 2012; 108: 402–8.

70. Litchfield KN, Harten JM, Anderson KJ, Kinsella J, McGrady EM. Effects of normobaric hyperoxia on haemodynamic parameters of healthy full-term parturients. *Anaesthesia* 2007, 62, pages 931–5.
71. Cohen JE, Small C. Hypsographic demography: The distribution of human population by altitude. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14009–14.
72. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (ed.). *Censos y conteos de población y vivienda (2010)*. http://www3.inegi.org.mx/sistemas/iter/entidad_indicador.aspx?ev=5 Última consulta 21 de mayo de 2014.
73. Sánchez-Medal L, Labardini J, Pérez MA, Loría A. Anemia en el embarazo I. Estudio de 143 embarazada de Huamantla, Tlaxcala. *Gac Med Mex* 1967; 97:1333–46.
74. Loría A, Arroyo P, Piedras J, Sánchez-Medal L. Anemia en el embarazo II. Datos hematológicos y obstétricos en embarazadas de dos instituciones mexicanas. *Rev Invest Clin* 1979;K 31:217–30.
75. Black AK, Allen L, Pelto G, Mata M, Chavez A. Iron, vitamin B12 and folate status in Mexico: associated factors in men and women and during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1994; 12:1179–88.
76. Ramírez-Mateos C, Loría A, Nieto-Gómez M, Malacara JM, Piedras J. Anemia y deficiencia de hierro en 490 embarazadas mexicanas. *Rev Invest Clin* 1998; 50:119–26.
77. Monárrez-Espino J, Martínez H, Greiner T. Iron deficiency anemia in Tarahumara women of reproductive-age in Northern Mexico. *Salud Publica Mex* 2001; 43:392–401.
78. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group. World Health Organization 1998; Geneva, Switzerland.
79. Milman N, Byg KE, Agger AO. Hemoglobine and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:89–98.
80. Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297:R1477–85.

81. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 257s–64s.
82. Vasquez-Molina MA, Corral-Terrazas M, Apezteguia M, Carmona-Sawasky J, Levario-Carrillo M. Relación entre las reservas de hierro maternas y del recién nacido. *Salud Pública Méx* 2001; 43: 402–7.
83. OMS. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. [consultado: 12 de marzo de 2013]. Disponible en: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf
84. Hinderaker SG, Olsen BE, Bergsjø P, Lie RT, Gasheka P, Kvåle G. Anemia in pregnancy in the highlands of Tanzania. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 18–26.
85. Vargas M, Vargas E, Julian CG, Armaza JF, Rodriguez A, Tellez W, Niermeyer S, Wilson M, Parra E, Shriver M, Moore LG. Determinants of blood oxygenation during pregnancy in Andean and European residents of high altitude. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R1303–12.
86. Terrés-Speziale AM, Razo-Morales D. Fórmula roja: límites de referencia biocronológicos y niveles de decisión clínica en población mexicana. *Rev Med IMSS* 2000;38:313–321.
87. Stuart J, Kenny MW. Blood rheology. *J Clin Pathol* 1980; 3:417–29.
88. Torre-Bouscoulet L, Chávez-Plascencia E, Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R. Precisión y exactitud de un oxímetro de pulso "de bolsillo" en la ciudad de México. *Rev Invest Clín* 2006; 58: 28–33.
89. Lumb A. Oxygen. En: Nunn's Applied respiratory physiology. 6ª ed. Italia, Elsevier 2005, 6ª Ed. pp. 166–200.
90. Rodríguez RN. Algoritmo para la construcción en tiempo real del cardiograma materno y fetal a partir del ECG abdominal. Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica, UAM-Iztapalapa, México 1997.
91. Arias-Ortega R, Gaitán-González MJ. Single channel abdominal ECG algorithm for real-time maternal and fetal heart rate monitoring. *Rev Mex Ing Biomed* 2010; 30:111–8.
92. Bianchi, AM, Mainardi, LT, Meloni C, Chierchiu S, Cerutti S. Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis. *IEEE Eng Med Biol* 1997; 16:64-73.

93. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M, Stampfer J. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992; 20:319–26.
94. Goldstein D, Benth O, Park MY, Sharabi Y. LF power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Exp Physiol*, 2011; 96:1255–61.
95. Jodie B. Ullman, Peter M. Bentler. Structural Equation Modeling. En: Welner IB. *Handbook of Psychology* 2003; Wiley online library. DOI: 10.1002/0471264385.wei0224
96. Maul H, Longo M, Saade GR, Garfield RE. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharm Des* 2003; 9:359-80
97. Pavlov V, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Molec Med* 2007; 9:125–34.
98. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 2007; 62-263–71.
99. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:425–33.
100. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health* 1997; 87: 1003–7.